

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
«УО ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
КАФЕДРА ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ**

О.Д. МЯДЕЛЕЦ, И.С. СОБОЛЕВСКАЯ, В.О. МЯДЕЛЕЦ

ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ЖИРОСОДЕРЖАЩИХ СТРУКТУР КОЖИ

**Допущено Министерством образования Республики
Беларусь в качестве учебного пособия для студентов
учреждений высшего образования по специальности
«Лечебное дело»**

Библиотека ВГМУ



ВИТЕБСК-2015

УДК 611.778:577.115 (075.8)

ББК 28.706я73+52512я73

М99

Рецензенты: заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета д.б.н. профессор С.М. Зиматкин; заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Белорусского государственного медицинского университета к.м.н. доцент Т.М. Студеникина

Мяделец, О.Д. Гистофизиология жиросодержащих структур кожи: пособие / О.Д. Мяделец, И.С. Соболевская, В.О. Мяделец, – Витебск: ВГМУ, 2015 - 291 с.

ISBN 978-985-466-729-4

Учебное пособие посвящено морфологии липидсинтезирующих и липиднакапливающих структур (эпидермиса, сальных желез, гиподермы). В нем впервые систематизирован и изложен на современном уровне материал по вопросам строения, развития и функций структур общего покрова человека, участвующих в синтезе и накоплении липидов.

Пособие восполняет пробел, имеющийся в учебниках и в учебных пособиях и касающийся функциональной морфологии липидсинтезирующих и липиднакапливающих структур общего покрова. Оно основано на литературных данных самых последних лет. В Пособии имеются многочисленные сведения о роли белой жировой ткани в патологии организма и роли бурой жировой ткани в ее профилактике. Приведены сведения о гормоне скелетной мышечной ткани ирисине, его роли в трансформации белой жировой ткани в бежевую жировую ткань. Пособие содержит сведения по результатам собственных исследований эпидермиса, сальных желез, подкожной основы и волос.

Учебное пособие предназначено для студентов 1 и 2 курсов для более глубокой подготовки не только по гистологии, но и биохимии, нормальной физиологии, патологической анатомии, дерматовенерологии. Пособие будет полезно также преподавателям, магистрантам, аспирантам и научным работникам морфологического профиля, а также может вызвать интерес у врачей-дерматовенерологов и врачей других специальностей

УДК 611-018.26:616-091.8:576.31

ББК 28.706я73+52.512я73

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным Учебно-методическим Советом ВГМУ (протокол № от 21.05.2014 г.)

ISBN 978-985-466-729-4

© О.Д. Мяделец, И.С. Соболевская,
В.О. Мяделец, 2015

© УО “Витебский государственный
медицинский университет”, 2015

311032

Библиотека
Учреждение образования
“Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет”

ВВЕДЕНИЕ

Кожа является важнейшим органом человеческого организма и входит в состав системы кожного покрова, к которой кроме нее относятся волосы, железы (потовые, сальные, молочные), ногтевые органы. В ходе эволюции постепенно сложилась структура кожного покрова, оптимально обеспечивающая все его важнейшие для организма функции: барьерно-защитную, иммунную, обменную, терморегуляционную, депонирующую и другие. Функции кожного покрова и их структурное обеспечение достаточно хорошо изучены. Вместе с тем, до сих пор не получили должного внимания исследователей структуры кожного покрова, которые синтезируют и содержат, а также используют в осуществлении своих функций в системе кожного покрова липиды. Такими структурами являются белая жировая ткань дермы и гиподермы, сальные железы и липиды эпидермиса, образующиеся в процессе кератинизации. Эти структуры выполняют важнейшие функции, некоторые из них стали известны только в последнее время. При этом изучение указанных липидсинтезирующих и липидсодержащих структур осуществлялось и, к сожалению, осуществляется до сих пор, без попыток объединить их в единую систему, установить между ними взаимосвязи.

Жировая ткань дермы и гиподермы. Конец XX – начало XI века характеризуются появлением активного интереса ученых к изучению жировой ткани. В системе кожного покрова эта ткань представлена в большом объеме, локализуясь в дерме и гиподерме. БелЖТ кожи характеризуется рядом особенностей, отличающих ее от БелЖТ другой (висцеральной) локализации. Если ранее считалось, что белая жировая ткань (БелЖТ) является чуть ли не пассивным хранилищем питательных веществ в виде белого жира, не проявляющим сколь-нибудь заметных признаков метаболической активности, то в последнее время ситуация коренным образом изменилась. Были уточнены многие известные функции БелЖТ, открыты неизвестные до этого эндокринные функции этой ткани, заключающиеся в превращении с помощью **ароматазы** андрогенов в эстрогены и биосинтезе целого ряда гормонов и аутокоидов, названных адипоцитокинами. **Эстрогенсинтезирующая** функция БелЖТ особенно выражена у мужчин и пожилых женщин. Активность ароматазы повышается с возрастом, при ожирении, и неодинакова в различных участках БелЖТ кожного покрова. Так, в области бедер и ягодиц она в 10 раз выше, чем в области живота и груди. При этом активность указанного фермента регулируется аутокринно и паракринно с помощью различных цитокинов. Значительна роль данной функции БелЖТ и в патологии. Так, например, установлено, что жировая ткань в области молочной железы, активно

синтезируя и секретируя эстрогены, способствует тем самым прогрессии мастопатии и рака молочной железы. И это только один из аспектов участия БелЖТ в патологии человека.

В 1994 году был открыт еще один гормон БелЖТ, который назван **лептином** (от греческого leptos – тонкий). Этот гормон контролирует потребление организмом питательных веществ и назван «гормоном насыщения». Как оказалось, он вызывает чувство сытости и способствует уменьшению потребления пищевых продуктов. Гормон действует на центр насыщения гипоталамуса через **нейропептид Y (NPY)**, подавляя его секрецию и чувство голода. При голодании секреция лептина снижается, а продукция нейропептида Y, наоборот, повышается. Это ведет к усилению аппетита, сопровождающемуся повышением потребления пищи. Одновременно снижаются температура тела, энерготраты организма, репродуктивная активность, повышается активность парасимпатической нервной системы. В конечном итоге все это ведет к восстановлению массы тела. Недостаточная выработка лептина приводит к ожирению и часто - к развитию сахарного диабета II типа.

В течение последующих лет были открыты также другие гормоны и аутокоиды. Общее количество известных гормонов и аутокоидов, синтезируемых и секретируемых БелЖТ, достигло 50. Как оказалось, многие из этих веществ участвуют в патогенезе ряда болезней, особенно заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это актуализирует знание практическими врачами вопросов функциональной морфологии белой жировой ткани.

Гормоны и биологически активные вещества, вырабатываемые адипоцитами, называются **адипоцитокинами (адипокинами)**. К гормонам белой жировой ткани относятся лептин, адипофилин, апелин, эстрогены, ангиотензиноген, ангиотензин-II, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), резистин, протеин агуты, оментин, висфатин и другие регуляторные факторы. Белая жировая ткань секретирует также важные регуляторы метаболизма липопротеинов, такие, как липопротеинлипаза (ЛПЛ), аполипопротеин E (апоE) и белок-переносчик эфира холестерина (СЕТР).

Бурая жировая ткань (БурЖТ) существенно отличается от белой жировой ткани своим распределением как в фило-, так и в онтогенезе, а также структурными и функциональными характеристиками. В последнее время было показано, что эта ткань имеет отличные от БелЖТ источники развития. Так, в 2012 году тремя авторскими коллективами показано, что БурЖТ развивается не только (и, возможно, не столько) из мезенхимы, как считалось ранее, но и из миотомов сомитов, т.е. имеет в этом отношении сходство со скелетной мышечной тканью. Кроме того, стало известно, что под влиянием гормона **ирисина**, продуцируемого

скелетной мышечной тканью при физической работе и действии холода, в бурные адипоциты способны превращаться белые жировые клетки. Это обстоятельство позволило по-иному взглянуть на проблему, связанную с лечением ожирения.

Сальные железы в процессе эволюции появились только у млекопитающих. Они производят и секретируют путем голокриновой секреции кожное сало (себум). По химическому составу себум представляет собой смесь липидов: триацилглицеролы, свободные и связанные (в форме ди- и триглицеролов и эфиров алифатических спиртов) жирные кислоты, холестерол и его эфиры, многоатомные спирты, эфиры воска, сквален, фосфолипиды, каротин, а также метаболиты стероидных гормонов. Себум выполняет многочисленные функции, в том числе защитную и термоизолирующую, участвуя в формировании поверхностного липидного слоя. Он служит также источником питания для клеток эпидермиса.

Одна из главных функций сальных желез – это образование и выделение кожного сала (себум), которое представляет собой смесь относительно нейтральных липидов. Большинство из них синтезируются *de novo* самими железами. Кожное сало является главным компонентом липидов поверхности кожи млекопитающих и человека. Изучение функций сальных желез человека сопряжено с рядом ограничений, одно из которых – нехватка идеальной модели животных, аналогичной коже человека. Для преодоления этого барьера используют экспериментальные модели сальных желез человека *in vitro*. Это позволило выделить несколько неизвестных ранее или игнорируемых функций сальных желез и участия их в гомеостазе кожи.

В период эмбрионального развития сальные железы начинают активно функционировать. Во время последнего триместра эмбриогенеза сальные железы плода производят сыровидную смазку (*Vernix caseosa*) – пленку липидов, которая защищает зародышевую кожу от амниотической жидкости.

Кожное сало участвует в транспорте жирорастворимых антиоксидантов на поверхность кожи. Существует несколько теорий о функции себума в доставке антиоксидантов, антимикробных антиоксидантов, феромонов. Одна из теорий предполагает, что кожное сало необходимо для того, чтобы поставлять антиоксиданты на поверхность кожи в форме витамина Е. Витамин Е – известный антиоксидант. Существует корреляция между уровнями входящих в состав себума сквалена и токоферола (первичная форма витамина Е) на поверхности кожи. Токоферол – главный антиоксидант этой поверхности. Антиоксидантная защита является очень важной в системе кожных покровов, так как она снижает количество активных форм кислорода, которые разрушают защитный липидный барьер кожи, и,

следовательно, приводят к ее старению. Таким образом, транспорт витамина Е посредством кожного сала может служить важным звеном в предотвращении старения кожи и поддерживать ее нормальные барьерные функции.

Кожное сало способно обеспечивать естественную фотозащитную активность. Фактор активации тромбоцитов ацетилгидролаза II себума защищает кожу, особенно эпидермальные кератиноциты, не только от оксидантного стресса, но и от облучения УФ. Так, липиды кожи снижают уровень ультрафиолетового излучения с длиной волны 300 нм на 10%.

С другой стороны, себоциты способны проявлять про- и противовоспалительные свойства. Индукция 5-липооксигеназы и циклооксигеназы-2 в себоцитах приводит к образованию провоспалительных липидов. С помощью рецепторов себоцитов активируется фактор печени X (liver X) и образуются противовоспалительные вещества. Кроме того, изомер пальмитиновой кислоты, входящий в состав себума, оказывает врожденный антимикробный эффект. Это свидетельствует о том, что жирным кислотам себума свойственны процессы самостерилизации. Исследования ученых показали, что кожное сало может снижать жизнеспособность стрептококков. Среди других компонентов сала олеиновая и пальмитиновая кислоты имеют самый высокий антибактериальный эффект. Эти кислоты ингибируют синтез жирных кислот у бактерий.

СЖ выполняют также эндокринную функцию, продуцируя андрогены. Одновременно они являются также органами-мишенями для системных андрогенов, продуцируемых половыми железами.

Имеется предположение, что сальные железы обеспечивают транспорт феромонов. По мнению других авторов, они участвуют в поддержании нормальной гидратации кожи за счет глицерина, который образуется при расщеплении липазой триглицеролов. Кроме того, липиды СЖ участвуют в трехмерной организации липидов поверхности кожи и обеспечивают целостность кожного барьера.

Липиды эпидермиса образуются в результате терминальной дифференцировки кератиноцитов, основных клеток эпидермиса. Эти липиды накапливаются в клетках зернистого слоя, формируя так называемые кератиносомы - ламеллярные (пластинчатые) гранулы Одланда, а затем выделяются в межклеточные пространства путем экзоцитоза. В межклеточных пространствах эти липиды формируют многочисленные, расположенные параллельно друг другу липидные бислои, похожие на таковые в клеточных мембранах. В состав липидов эпидермиса входят глицеролы (вместе с жирными кислотами), церамиды, холестерол и эфиры холестерола.

Липидный барьер эпидермиса играет важную защитную роль, предотвращая трансэпидермальную потерю воды, проникновение в организм водорастворимых вредных агентов, бактерий и т.д. Смешиваясь с себумом, он участвует в формировании поверхностной липидной пленки, выполняющей термоизолирующую функцию. Этот барьер в филогенезе появился только у млекопитающих.

Наблюдается определенное сходство химического состава липидов белой жировой ткани, себума сальных желез и липидов эпидермиса. Основными химическими веществами всех этих липидов являются триацилглицеролы, жирные кислоты, а также стеролы (в том числе холестерол). В филогенезе эти структуры появились по мере возникновения в организме потребности к формированию запаса питательных веществ, защиты его от действия холода и других вредных факторов внешней среды. При ожирении стероидные гормоны, продуцируемые адипоцитами белой жировой ткани, вызывают активацию сальных желез. Одновременно при этом может происходить повреждение эпидермального липидного барьера в совокупности с избыточной продукцией себума. Использование лекарственных и косметических препаратов, препятствующих ожирению, одновременно уменьшает секрецию сальных желез и вызывает восстановление липидного барьера рогового слоя.

Таким образом, в кожном покрове существует комплекс липидсинтезирующих и липидсодержащих структур, которые можно объединить в систему с аналогичным названием. Эта система кожного покрова, несомненно, связана с организменной системой жировой ткани, являясь ее важной частью.

К сожалению, в имеющейся учебной литературе по гистологии отсутствуют сколь-нибудь значимые сведения о тонкой структуре и физиологии эпидермального липидного барьера. Слабо освещаются новые данные об эндокринной функции белой жировой ткани дермы и гиподермы и отсутствуют сведения о взаимосвязи указанных трех видов липидсинтезирующих и липиддепонирующих структур. Вместе с тем, это может иметь большое значение для понимания многих вопросов патогенеза кожных болезней.

Рекомендуемое учебное пособие содержит сведения о липидсодержащих и липиддепонирующих структурах кожи. В нем приведены самые современные данные по строению, развитию, функциям, регенераторным и реактивным свойствам белой и бурой жировых тканей, их взаимодействиям друг с другом, взаимопревращениям, а также взаимодействиям со скелетной мышечной тканью. Большой по объему материал посвящен одной из болезней цивилизации – ожирению. Кроме того, в книге приводятся сведения о других видах патологии БелЖТ, патологии БурЖТ и сальных желез.

Детально освещены состав кожного сала (себума) и его функции. В книге подробно описаны строение эпидермиса, процессы его кератинизации и образования эпидермального липидного барьера, его патологии. Пособие будет полезно не только студентам 1 и 2 курсов, изучающим гистологию, но и студентам старших курсов, изучающим патологическую анатомию, патологическую физиологию, а также такие клинические дисциплины, как дерматовенерология, дисциплины терапевтического и хирургического профиля, онкология. Предназначается учебное пособие и для магистрантов, аспирантов, а также может вызвать интерес и у практических эндокринологов, занимающихся лечением ожирения и болезней, им обусловленных: артериальной гипертензии, атеросклероза и других. Безусловно, книга заинтересует и преподавателей медицинских ВУЗов.

Авторы будут благодарны за все высказанные замечания по структуре и содержанию книги.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	2-арахидоноилглицерол
АД	Артериальное давление
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АпоЕ	Аполипопротеин Е
Ацил-КоА	Ацетилкоэнзим А
БелЖТ	Белая жировая ткань
БТШ	Белки теплового шока
ББГ	Белок, богатый гистидином
БурЖТ	Бурая жировая ткань
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЛК	Гамма-линоленовая кислота
ГЛЮТ-4	Переносчик глюкозы-4
ДГК	Докозагексеновая кислота
ДГЛК	дигомогаммалиноленовая кислота
ДОФА	Дигидрооксифенилаланин
ЖК	Жирные кислоты
ИАП	Ингибитор активатора плазминогена
ИЛ	Интерлейкин
ИФР	Инсулиноподобный фактор роста
КТ	Комплексе Гольджи
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛПЛ	Липопротеинлипаза
ЛПОНП или ЛОНП	Липопротеины очень низкой плотности
ЛТГ	Липотропный гормон
МК1Р	Рецептор меланокортина-1
МСГ	Меланоцитстимулирующий гормон
НЖК	Незаменимые жирные кислоты
ПАВ	Поверхностно-активные вещества
ПАСК	Парааминосалициловая кислота
ПЛК	Поверхностные липиды кожи
РААС	Ренин – ангиотензин – альдостероновой система
РСТ	Рыхлая соединительная ткань
СД	Сахарный диабет
СЖ	Сальные железы
СКЖТ	Стромальные стволовые клетки жировой ткани
СТГ	Соматотропный гормон
Т ₃ и Т ₄	Трийодтиронин и тироксин соответственно

ТАГ	Триацилглицеролы
ТЭПВ	Трансэпидермальная потеря воды
ТТГ	Тиротропный гормон
УФ	Ультрафиолет
ФНО	Фактор некроза опухоли
ХС	Холестерол
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	Центральная нервная система
ЭКБС	Эндоканнабиноидная система
ЭПЕ	Эпидермальные пролиферативные единицы
ЭПК	Эйкозапентеновая кислота
ЭПС	Эндоплазматическая сеть
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CD	Кластеры дифференцировки
FNDC5	Fibronectin type III domain-containing protein 5
ICAM	Интерцеллюлярная адгезионная молекула
NOS	Синтетаза окиси азота
NO	Оксид азота
NPY	Нейропептид Y
PPAR	Рецептор активации пролиферации пероксисом
VCAM	Васкулярная целлюлярная адгезионная молекула
UCP	Uncoupling protein – разобщающий белок

ГЛАВА 1. ОБЩИЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ОБЩЕГО ПОКРОВА

К системе кожных покровов относятся:

1) Кожа как орган;

2) **Производные кожи**, имеющие, как правило, органное строение: железы (потовые, сальные, молочные), волосы и ногти (Рис. 1.1.). Кожа как орган является одним из самых крупных органов человеческого организма, имея общую площадь около 2 м^2 и массу, составляющую около 20% массы тела (без учета массы подкожно-жировой клетчатки, вместе с которой она может составлять до 50 и более процентов от общей массы тела).

Кожа как орган представляет собой трехкомпонентную систему, образованную эпидермисом, дермой и гиподермой (подкожно-жировой клетчаткой), которые находятся в морфофункциональном единстве (Рис. 1.1). Таким образом, в коже имеются эпителиальная и соединительнотканная части.

ЭПИДЕРМИС является многослойным плоским ороговевающим эпителием, имеет слоистое строение и обладает высокими резистентными и регенераторными свойствами. Это наиболее сложно устроенный вид эпителия, полидифференная ткань, имеющая в качестве основного клеточного дифферона кератиноциты, производные кожной эктодермы. Помимо них, в эпидермисе в качестве представителей других дифферонов с определенной для каждого вида степенью постоянства находятся клетки нейроэктодермального (меланоциты, клетки Меркеля) и мезенхимного (клетки Лангерганса, внутриэпидермальные лимфоциты) происхождения.

Эпидермис расположен на базальной мембране, которая служит для него эластической опорой, прочно связывает эпителий с коллагеновыми волокнами дермы и препятствует росту эпителия вглубь дермы, как это бывает при раковых опухолях, когда базальная мембрана разрушается.

В эпидермисе более или менее постоянно происходит несколько процессов:

- деление клеток в глубоком слое;
- выталкивание клеток из базального слоя в направлении поверхности кожи. В результате этого формируются новые, надбазальные клеточные слои;
- превращение клеток, наиболее удаленных от дермы, в роговое вещество. Процесс ороговения связан с массивным апоптозом кератиноцитов;
- слущивание роговых чешуек (корнеоцитов) с поверхности эпидермиса.

Данные процессы обеспечивают тканевой гомеостаз эпидермиса.

Поскольку при продвижении клеток от базального слоя к поверхности кожи они претерпевают существенные изменения, то создается впечатление, что эпидермис образован несколькими слоями (**стратификация эпителия**). При этом клетки каждого последующего слоя существенно отличаются от клеток предыдущего слоя по уровню дифференцировки, следовательно, строению. Слои эпидермиса следующие:

- | | | |
|--------------------------|---|--------------------------------|
| 1. Базальный слой | } | Ростковый, или мальпигиев слой |
| 2. Слой шиповатых клеток | | |
| 3. Зернистый слой | | |
| 4. Блестящий слой | | |
| 5. Роговой слой | | |

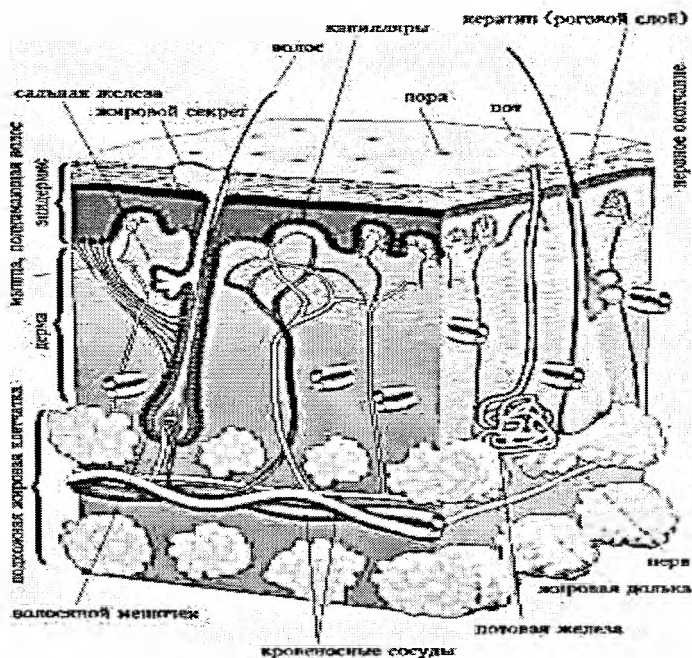


Рис. 1.1. Общий план строения органов системы кожного покрова (не отражены молочная железа и ногти)

Основной функцией эпидермиса является барьерно-защитная функция, реализуемая прежде всего достаточно мощным роговым слоем. Поэтому процессы кератинизации, происходящие в этом эпителии, имеют большое значение и жестко регулируются. В процессе кератинизации в роговом слое образуется липидный барьер, который будет подробно освещен в специальной главе. Нарушение кератинизации неизбежно ведет к нарушению структуры рогового слоя и формирования липидного барьера, что лежит в основе многих заболеваний кожи. Однако в эпидермисе хорошо развиты и другие формы защиты:

1. Роговой слой содержит в своем составе липидный барьер, защищающий эпидермис и организм в целом от избыточного проникновения воды и растворенных в ней токсических веществ, а также от высыхания кожи и обезвоживания организма.
2. Клетки эпидермиса вырабатывают фермент лизоцим (мурамидазу), который расщепляет пептидогликаны, основной компонент бактериальной стенки, в результате чего бактерии погибают от осмотического шока.

3. В эпидермисе содержатся антигенпредставляющие клетки – дендритные клетки (клетки Лангерганса), которые имеют отростчатую форму и своими отростками формируют в эпидермисе непрерывную протяженную сеть, улавливающую антигены внешней среды. Далее они процессируют и презентруют эти антигены Т-лимфоцитам, запуская тем самым иммунные процессы.

4. В эпидермисе содержатся $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты. Они имеют дендритическую форму и представляют собой первую линию защиты, сдерживая инфекцию до тех пор, пока не разовьется специфический иммунный ответ, основанный на распознавании антигена в комплексе с МНС $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитами. $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты имеют свой уникальный антигенный состав в каждой ткани и реагируют в месте развития инфекции не только на антигены микроорганизмов, но и на белки теплового шока (БТПШ), образующиеся в ответ на местное увеличение температуры тканей в результате воспаления.

ДЕРМА. Вторым структурным компонентом кожи является дерма. Она придает коже прочность, обеспечивает питание и дыхание эпидермиса. Являясь проводником кровеносных сосудов и нервов, дерма принимает участие в выполнении всех функций кожи. В дерме различают два слоя: **подэпидермальный**, или **сосочковый**, образованный рыхлой волокнистой соединительной тканью, и **глубокий**, или **сетчатый**, состоящий из плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани. Последний без резких границ переходит в подкожно-жировую клетчатку (гиподерму), связывающую кожу с более глубоко лежащими тканями.

В соединительнотканной части кожи располагаются железы, развивающиеся из эпидермиса, т. е. имеющие эктодермальное происхождение. В коже имеются три разновидности желез: **сальные, потовые и молочные.**

Сальные железы - это простые альвеолярные железы с разветвленными концевыми отделами. Они почти всегда расположены по соседству с волосами. Их выводной проток обычно впадает в волосяную воронку. В ряде случаев протоки крупных сальных желез открываются непосредственно на поверхности кожи. Это так называемые свободные сальные железы. Сальная железа состоит из концевого отдела альвеолярного типа и выводного протока. Концевой отдел состоит из клеток себоцитов, среди которых выделяют базальные камбиальные клетки, и клетки на разных стадиях превращения в себум. Сальные железы функционируют по голокриновому типу, т.е. при образовании секрета клетки железы постепенно накапливают липидные капли, дегенерируют и затем полностью разрушаются, а их остатки входят в состав секрета (кожного сала). Кожное сало, выделяясь на поверхность эпидермиса, смягчает его роговой слой, делает его более эластичным, а также выполняет термоизолирующую функцию. С секретом кожных желез на поверхность кожи выделяется лизоцим (мурамидаза), разрушающий бактериальную стенку и обладающий в связи с этим бактерицидным действием. Компоненты кожного сала участвуют в формировании так называемой **кислотной мантии Маркиони**, имеющей pH 5,5 и губительно действующей на бактериальные клетки.

Потовые железы - простые трубчатые. Их концевые отделы также залегают в дерме (глубже сальных желез, на границе дермы и гиподермы) в виде длинных слепых трубок, завитых в клубочек. Основу стенки концевых отделов составляет однослойный кубический эпителий, снаружи от которого располагаются миоэпителиальные клетки. Секреторный отдел потовой железы постепенно переходит в выводной проток, выстланный двух- и трехслойным эпителием. Проток проходит через оба слоя дермы (трансдермальная часть) и открывается или в волосяное влагалище, выше устья сальных желез, или, чаще, свободно на поверхности кожи потовой порой. В толстой коже она располагается на поверхности эпидермального гребешка. При этом проток спиралевидно проходит через эпидермис, уплощенные клетки которого формируют трансэпидермальную часть протока. По типу секреции потовые железы разделяются на **мерокриновые (экриновые)** и **апокриновые**. Мерокриновые железы являются преобладающими потовыми железами у человека и других приматов (в отличие от других млекопитающих, у которых резко преобладают апокриновые железы). Эти железы находятся на большей части поверхности кожи (особенно их много на ладонях и подошвах) и секретируют без признаков разрушения секреторных клеток. Их выводные всегда свободно открываются на поверхности кожи. Апокриновые потовые железы

выделяют секрет при разрушении апикальной части секреторных клеток. Они расположены только в отдельных частях кожного покрова человека: в области гениталий, вокруг анального отверстия, на лбу, в подмышечных впадинах и некоторых других участках кожного покрова. Эти железы имеют размеры, превышающие размеры эккриновых желез. Секрет апокриновых желез содержит больше белка, который, разлагаясь на поверхности кожи, имеет достаточно резкий специфический запах. Эти железы особенно интенсивно развиваются в период полового созревания. Разновидностью апокриновых потовых желез являются серные железы кожи наружного слухового прохода и век.

Волосы. Характеризуются постоянным ростом за счет деления клеток **волосяной луковицы**. Все волосы делятся на **длинные** (волосы головы, бороды, усов, кожи лобка, подмышечных впадин); **щетинистые** (волосы ресниц, бровей, ноздрей, наружного слухового прохода); **пушковые** (покрывающие большую часть тела).

Анатомически волос делится на две части. Часть волоса, выступающая над поверхностью кожи, называется **стержнем**, а внутридермальный отдел - **корнем**. В области контакта волоса с эпидермисом формируется углубление - **воронка**.

Стержень и корень длинных и щетинистых волос состоят из трех слоев: **коркового, мозгового вещества и кутикулы**.

Кутикула - наружная оболочка волоса, состоящая из ороговевших, лишенных пигмента клеток, дифференцирующихся из камбиальных клеток волосяной луковицы. По мере дифференцировки и продвижения вверх первоначально кубические клетки кутикулы резко уплощаются и черепицеобразно накладываются друг на друга. В них образуется твердый кератин, и клетки превращаются в роговые чешуйки. Кутикула обеспечивает эластичность волоса, защищает его от вредных воздействий внешней среды, препятствует разрушению и ломкости стержня.

Корковое вещество - основное вещество волоса. Оно состоит из нескольких слоев клеток, дифференцирующихся из камбиальных клеток луковицы. В области луковицы корковое вещество образовано кубическими клетками с ядром, тонофибриллами и гранулами меланина, между клетками лежат меланоциты. При ороговении клетки в верхних отделах корня превращаются в роговые чешуйки, содержащие **твердый кератин**, отличающийся от мягкого кератина эпидермиса и других слоев волоса большим содержанием аминокислоты цистина и большей прочностью. Процесс образования твердого кератина происходит без промежуточных стадий, т.е. без накопления гранул **трихогалина**.

Мозговое вещество занимает центр волоса в его корне, постепенно исчезая к волосяной воронке. Образуется из самых центральных клеток волосяной луковицы. В самой нижней части корня

волоса, непосредственно над **волосяным сосочком**, мозговое вещество построено из полиморфных малодифференцированных клеток, в которых имеются тонофибриллы и скопления гликогена. По мере роста волоса эти клетки продвигаются вверх и подвергаются дифференцировке. В них постепенно накапливаются **трихогиалиновые гранулы**, окрашивающиеся в отличие от кератогиалина не базофильно, а оксифильно. На уровне протоков сальных желез клетки замещаются **мягким кератином** (в отличие от **твердого кератина** коркового вещества).

Снаружи корень волоса окружен **волосяным мешком**, или **фолликулом**, состоящим из **внутреннего и наружного корневых эпителиальных влагалищ**. Фолликул окружен **соединительнотканым (дермальным) влагалищем (волосяной сумкой)**.

Внутреннее корневое влагалище в нижних участках корня волоса имеет 3 отчетливо различных слоя:

1. Наружный бледный слой Генле. Образован одним рядом клеток, не содержащих гранулы трихогиалина

2. Средний гранулосодержащий слой Гексли. Образован несколькими рядами клеток с гранулами трихогиалина.

3. Кутикула внутреннего корневого влагалища. Прилежит к кутикуле волоса. Образована одним рядом плоских клеток.

Клетки этих слоев подвергаются ороговению, в процессе которого в цитоплазме накапливается **трихогалин**, биохимически сходный с кератогиалином. В средних и верхних отделах корня все три слоя сливаются, а на уровне протока сальной железы внутреннее корневое влагалище исчезает.

Наружное корневое влагалище состоит из клеток, не подвергающихся ороговению. Оно представляет собой своеобразную дубликатуру эпидермиса с повернутым наружу ростковым слоем, который в верхних отделах корня переходит в ростковый слой эпидермиса. Только здесь клетки приобретают способность к ороговению. Наружное волосяное влагалище построено из 1-5 слоев клеток, в которых содержатся гликоген, тонофибриллы, кератогиалин и кератиносомы.

Ногти. Ноготь представляет собой роговую пластинку (**ногтевая пластинка**), лежащую на эпителии концевых фаланг пальцев рук и ног. Ногтевая пластинка состоит из **тела и корня**. Тело ногтя - его видимая часть. Скрытая в **ногтевом желобке** проксимальная часть ногтя является его корнем. Ногтевая пластинка снаружи имеет гладкую поверхность, а изнутри покрыта гребешками и бороздками. Она состоит из роговых плотных чешуек, иногда с остатками ядер, содержащих твердый кератин. Лежит на **ногтевом ложе**, которое представляет собой толстый слой эпидермиса без рогового слоя

341032

(роговой слой заменяет ногтевая пластинка). Проксимально эпидермис ногтевого ложа продолжается в **матрицу** ногтя, состоящую из эпителиальных клеток **онихобластов**. Здесь же есть меланоциты, клетки Меркеля и Лангерганса. У проксимальной границы ногтя роговой слой эпидермиса окружающей кожи накладывается на ноготь и прочно к нему прикрепляется. Эта зона ногтя вместе с роговым слоем называется **надногтевой кожей**, или **эпонихием**. За счет размножения онихобластов ноготь растет в длину, а за счет размножения клеток базального слоя ногтевого ложа - в толщину.

(ГИПОДЕРМА (ПОДКОЖНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ).

Гиподерма является третьим, наиболее глубоким слоем кожи (не все авторы включают ее в состав кожи, что, на наш взгляд, неверно). Она смягчает действие на организм механических факторов, поэтому особенно хорошо развита в тех участках кожи, которые подвергаются постоянным механическим воздействиям (подушечки пальцев, подошвы и т.д.). Здесь подкожная клетчатка не исчезает даже при сильном истощении. При ожирении отмечается не только гипертрофия жировых клеток, но и увеличение их числа (гиперплазия). В результате объем клетчатки может достигать больших величин. Гиподерма образована белой жировой тканью, формирующей жировые дольки, образованные гипертрофированными адипоцитами, и рыхлой соединительной тканью (РСТ). Жировые дольки разделены прослойками РСТ с характерным для нее клеточным составом и обилием кровеносных сосудов.

В жировой ткани гиподермы откладывается жир, являющийся не только запасом питательных веществ (**трофическая функция**), но одновременно смягчающий толчки и удары (**защитно-механическая функция**) и играющий роль мощного термоизолятора (**терморегуляторная функция**). Кроме того, при расщеплении жира подкожно-жировой клетчатки (липолизе) образующаяся энергия идет на согревание организма. Распад жира сопровождается также высвобождением большого количества воды, и поэтому подкожно-жировую клетчатку рассматривают как своеобразное депо жидкости. Более подробно строение и функции гиподермы будут детализированы в главе 6.

Мышцы кожного покрова. К мышцам кожи относятся следующие гладкие и поперечнополосатые мышцы.

1. Мышца, поднимающая волос. Они представлены в виде небольших пучков, расположенных косо по отношению к волосу. Они одним концом прикрепляются к соединительнотканной сумке волоса ниже впадения в него протока сальной железы, а другим вплетаются в соединительную ткань сосочкового слоя дермы. У щетинистых волос бровей, ресниц, носового хода и наружного слухового прохода мышцы отсутствуют, а у волос усов, бороды и подмышечных впадин они развиты слабо.

2. Диагональные гладкие мышцы. Это гладкомышечные пучки, не связанные с волосными фолликулами. Они располагаются в коже волосистой части головы, щек, лба, тыльной поверхности кистей и стоп, в подмышечной области. Особенно хорошо развита гладкая мышечная ткань в коже мошонки, грудного соска и соскового поля, в области заднего прохода, где она формирует довольно мощные пучки (**генитальные или дартоновы мышцы**).

3. Гладкая мышечная ткань средней оболочки кровеносных сосудов кожи: артерий, вен, анастомозов.

4. Поперечнополосатые мышцы. Пучки поперечнополосатых мышц обнаруживаются в коже лица (преимущественно в области губ и носогубных складок), а также шеи и верхней части груди (m. platysma).

Из мышц кожи могут развиваться доброкачественные и злокачественные опухоли.

ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КОЖНОГО ПОКРОВА. 1. Барьерно-защитная функция. Находясь на границе с внешней средой и постоянно испытывая влияние ее неблагоприятных факторов (физических, химических, механических, термических, биологических и других), кожный покров эффективно защищает организм от этих факторов.

2. Иммунологическая функция. Кожа является частью иммунной системы организма. В ней содержится большое количество иммунокомпетентных клеток, могут протекать многочисленные иммунные реакции. К клеточным факторам иммунологической защиты кожи относятся: лимфоциты, локализующиеся как в эпидермисе, так и в соединительнотканых частях органа; макрофаги, дендритные клетки (**клетки Лангерганса**); тканевые базофилы; различные виды гранулоцитов. В последнее время совокупность иммунокомпетентных клеток, локализованных в коже, называют **кожноассоциированной лимфоидной тканью (КАЛТ)**. Это **местная система иммунного надзора эпидермиса и кожи**. Кожа играет одновременно роль первичного и вторичного органа иммуногенеза. С одной стороны, в ней, как и в тимусе, может происходить антигенеза, с другой - дифференцировка Т-лимфоцитов, с другой - могут протекать различные иммунные реакции (антигензависимый лимфопоз).

3. Рецепторная функция. Кожа получает богатую иннервацию и является огромным рецепторным полем. Одних только болевых рецепторов в коже насчитывается более 3 млн. Рецепторы распределены по поверхности кожи неравномерно: в среднем на 1 см² кожной поверхности приходится 2 тепловых, 12 холодовых, 25 осязательных и 150 болевых рецепторов. Воздействуя на рецепторы кожи, можно добиться существенного изменения функций других органов, что лежит в основе физических методов лечения, в том числе и акупунктуры.

4. Регуляция водно-солевого гомеостаза. С помощью потоотделения и испарения через кожу теряется до 30% жидкости, вместе с которой выделяются минеральные соли.

5. Участие в теплообмене и регуляция температурного гомеостаза. Кожа участвует в терморегуляции. На каждый грамм воды, испаряющийся с поверхности кожи, теряется до 600 калорий тепла. В теплоотдаче важную роль играют потовые железы и кровеносная система кожи особой конструкции, отвечающая на тепловые раздражители расширением. Это усиливает приток крови к коже и увеличивает отдачу тепла. В холодной атмосфере происходит, напротив, уменьшение просвета кожных кровеносных сосудов, что снижает теплопотери. Задержке тепла способствует также подкожно-жировая клетчатка, обладающая низкой теплопроводностью.

6. Дыхательная функция. В покое за сутки человек поглощает через кожу 3—6,5 г кислорода и выделяет 7,0—28,0 г углекислого газа. Количество кислорода, поглощаемого кожей, составляет около 7% от его общего количества, поступающего в организм. Кожное дыхание увеличивается при повышении температуры воздуха, содержания в воздухе кислорода, во время тяжелой мышечной работы и при пищеварении. При температуре воздуха 40°C поглощение кислорода через кожу в 2,5—3 раза больше, чем при нормальной температуре. Во время мышечной работы при температуре воздуха 18—20°C поглощение кислорода через кожу в 1,5—2 раза больше, чем в покое. При интенсивной мышечной работе в горячих цехах газообмен через кожу достигает 15—20% легочного газообмена. Кроме того, дыхание кожи возрастает при воспалительных процессах. Чем больше потоотделение и быстрее циркулирует кровь через кожу, тем интенсивнее осуществляется в ней газообмен. Кожное дыхание и окислительно-восстановительные процессы в ней тесно связаны между собой и зависят от функций потовых желез. При этом в коже с более толстым эпидермисом газообмен снижен. Кроме того, дыхание через кожу в разных участках кожи различно: на туловище и на голове оно интенсивнее, чем на руках и ногах. У детей газообмен через кожу больше, чем у взрослых.

7. Участие во всех видах обмена веществ. В коже протекают химические превращения белков, жиров, углеводов, депонируются жиры, белковые метаболиты, макро- и микроэлементы.

8. Экскреторная и резорбтивная функции. Кожа выполняет важную функцию выведения из организма конечных продуктов обмена веществ, воды, солей, лекарственных и токсических веществ. Эта функция реализуется потовыми и сальными железами, а также капиллярной сетью и эпидермисом. При патологии (поражении почек, приводящем к **уремии**) экскреторная функция кожи резко возрастает, что носит ярко выраженный адаптивный характер. С другой стороны, через кожу в организм в определенном количестве всасывается ряд

веществ, особенно жирорастворимых. Это свойство кожи используется при назначении мазевых лечебных процедур. Через неповрежденную и в особенности поврежденную кожу могут проникать токсические вещества, вызывая отравление организма.

9. Депонирующая функция. В коже может депонироваться до 1 л крови. Кожа депонирует также воду, липиды, минеральные вещества, витамины и другие вещества. При накоплении в коже избытка воды возникают **отеки**, имеющие место при недостаточности кровообращения, болезнях почек, воспалительных, аллергических и других заболеваниях.

10. В эмбриогенезе кожа выполняет кроветворную функцию. Кроветворение наблюдается во всех участках кожного покрова. Гемопозитическая функция кожи начинает проявляться на втором месяце эмбриогенеза. Эмбриональный гемопоэз происходит в сосудах кожи (интраваскулярно), постепенно затухая в ходе дальнейшего развития органа. Вначале в коже осуществляется мегалобластический эритропоэз, а на 3-м месяце формируются и другие клетки крови. При патологии (злокачественная анемия, злокачественные новообразования кроветворной системы) эта функция в коже может возобновляться.

11. Эндокринная функция. 1. Под действием ультрафиолета в коже образуется витамин **D₃ (кальцитриол)**, который в последнее время рассматривается в качестве гормона. 2. Кератиноциты вырабатывают **эпидермальный тимоцитактивирующий фактор (ЭТАФ)**, подобный гормону тимуса тимопоэтину. Благодаря этому фактору в коже осуществляется антигеннезависимая дифференцировка Т-лимфоцитов. 3. Кератиноциты вырабатывают также **интерлейкины-2 и 3**. 4. Клетки Меркеля продуцируют ряд нейропептидов (см. ниже). 5. Гиподерма содержит крупные скопления жировой ткани, которая продуцирует гормоны и гормониды **адипоцитокнины**.

12. Коммуникативная функция (функция обеспечения взаимодействия индивидуумов в популяции). Кожные железы животных выделяют пахучие вещества, которые играют важную роль в сложных поведенческих, в том числе и половых, реакциях. Молекулы этих веществ отражают специфичность генетического кода индивидуума и играют важную роль во взаимопойске сексуальных партнеров, наиболее сильно различающихся по набору генов. Это необходимо для создания здорового потомства. В какой степени сказанное имеет значение для человека, прошедшего длительный путь отдаления от примитивных коммуникационных поведенческих реакций, до конца не изучено, но известно, что каждый человек имеет свой специфический запах, который может различно восприниматься окружающими его людьми с помощью **сошникового (вомерального) органа, или органа Якобсона**, расположенного в обонятельной области носовой полости.

13. Косметическая и эстетическая функции кожи. Здоровая хорошая кожа создает положительные эмоции не только у окружающих, но и у самого индивидуума. С другой стороны, она свидетельствует о хорошем здоровье. Поэтому поддержание хорошего состояния кожи, предупреждение ее старения при помощи косметических и физических манипуляций имеет большое гигиеническое значение.

Таким образом, система кожных покровов выполняет жизненно важные функции, а кожу как самый крупный орган этой системы часто относят к так называемым “шоковым” органам: значительное ее повреждение приводит к шоковой ситуации и часто к смерти.

ГЛАВА 2

ЭПИДЕРМИС. ТОНКИЕ МЕХАНИЗМЫ КЕРАТИНИЗАЦИИ

Это полидифферонная ткань, в которой основным диффероном является дифферон кератиноцитов, запрограммированных на превращение в прочные роговые чешуйки (корнеоциты) с выраженными барьерно-защитными свойствами. Представителями других клеточных дифферонов эпидермиса являются меланоциты, клетки Лангерганса, Меркеля, внутриэпидермальные лимфоциты. Однако эпидермис не только сложноорганизованная, но и уникальная ткань. Он является тканью, которая активно синтезирует липиды, формирующие липидный барьер. Ни в одной эпителиальной ткани не осуществляются такие два тесно взаимосвязанные процессы, характерные для эпидермиса, как ороговение и образование эпидермального липидного барьера.

РАЗВИТИЕ ЭПИДЕРМИСА. Эмбриональное развитие эпидермиса является процессом многоступенчатым и начинается с образования одного слоя базальных кератиноцитов из клеток кожной эктодермы. После отрыва от базальной мембраны эти клетки начинают программу терминальной дифференцировки называемую расслоением, или стратификацией, которая характеризуется образованием супрабазальных слоев эпидермиса, характеризующихся экспрессией специфических кератинов (Krt) на каждом этапе. Поверхностные клетки вырабатывают Krt8 и Krt18, базальные - Krt5 и Krt14. Первый надбазальный слой называется перидермой (Рис.2.1).

Перидерма - временная структура, которая служит первым барьером эмбриона. Она существует в течение всего процесса стратификации, а затем заменяется корнеоцитами.

Промежуточный слой клеток формируется между базальными кератиноцитами и перидермой и является первым дифференцированным супрабазальным слоем. Клетки, составляющие промежуточный слой, изначально начинают размножаться, но затем теряют свой пролиферативный потенциал и дифференцируются в шиповатые кератиноциты. Шиповатые, а также последующие зернистые кератиноциты вырабатывают Krt1 и Krt10, которые способствуют формированию десмосом. Роговой слой образуется при терминальной дифференцировке зернистых кератиноцитов в корнеоциты, или, правильней, роговые чешуйки с их последующей гибелью. Белок Р63, кодируемый геном Ttrb3, является главным регулятором формирования кожи.

ОБЩИЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ ЭПИДЕРМИСА. В толстой коже ладоней и подошв эпидермис состоит из пяти слоев: **базального**,

шиповатого, зернистого, блестящего и рогового (Рис. 2.2). В тонкой коже (коже, покрытой волосами), в эпидермисе имеется только четыре слоя: полностью отсутствует блестящий слой, и, кроме того, значительно истончается (иногда до полного отсутствия) зернистый слой. Формирование слоев эпидермиса связано со специфическими превращениями и миграцией кератиноцитов в вертикальном направлении в ходе их дифференцировки.

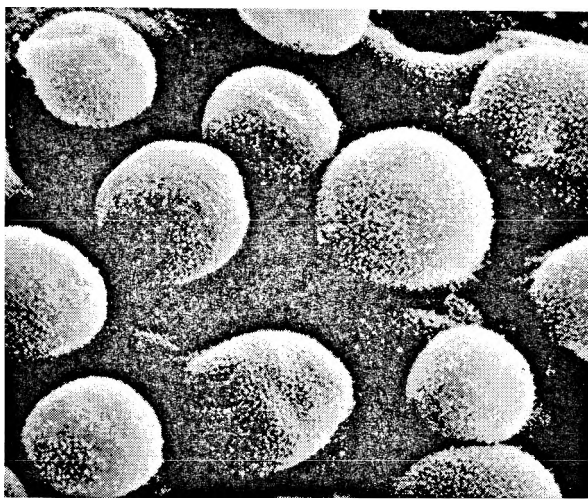


Рис. 2.1 Фотография перидермы, полученная с помощью электронного сканирующего микроскопа (по К. А. Holbrook)

Базальный слой. Основными клетками базального слоя являются базальные кератиноциты. Они имеют цилиндрическую форму в толстой коже, овальную в тонкой коже и лежат на базальной мембране. В цитоплазме этих клеток содержатся все органеллы общего значения, а также тонофиламенты, немногочисленные тонофибриллы и меланосомы. Тонофиламенты и тонофибриллы формируют трехмерную сеть и выполняют опорную функцию. Меланосомы представляют собой гранулы меланина, который поступает в кератиноциты из меланоцитов и служит защитой клеток эпидермиса от ультрафиолетовых лучей. Часть базальных кератиноцитов являются камбиальными клетками. Между собой базальные кератиноциты связаны при помощи десмосом, а к базальной мембране прикрепляются при помощи полудесмосом.

Кроме кератиноцитов, в базальном слое есть ряд других клеток.

Меланоциты. Меланоциты эпидермиса располагаются в его базальном слое, однако их тела лежат несколько ниже базальных кератиноцитов. Могут встречаться также меланоциты, расположенные

между базальными кератиноцитами (Рис. 2.3). Цитоплазма меланоцитов, не начавших биосинтез меланина, в отличие от цитоплазмы базальных кератиноцитов выглядит бесструктурной, светлой, что послужило основанием назвать эти клетки “светлыми клетками”.

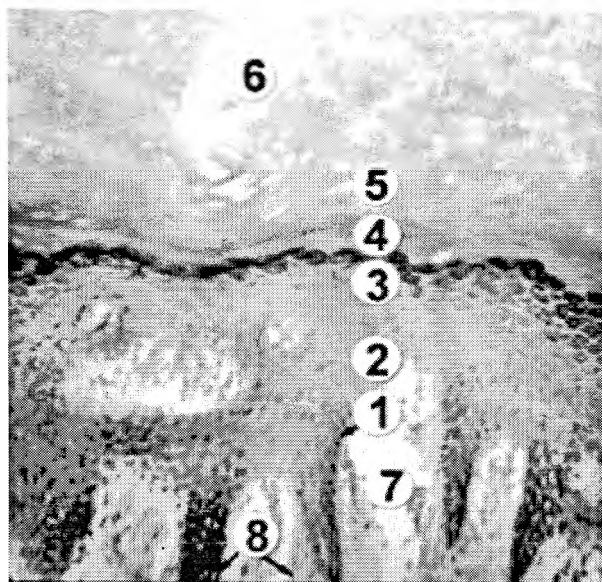


Рис. 2.2. Строение толстой кожи. Окраска гематоксилин-эозином. x200.
 1 – базальный слой; 2 – слой шиповатых клеток; 3 – зернистый, 4 – блестящий, 5 – роговой слой эпидермиса; 6 – внутриэпидермальная часть выводного протока; 7 – сосочковый слой дермы; 8 – эпидермальный гребешок

Это отростчатые клетки, имеющие хорошо развитые органеллы белкового синтеза и содержащие гранулы меланина, который они синтезируют. В клетках содержится ферменты ДОФА-оксидаза и тирозиназа, с помощью которых из аминокислоты тирозина образуется меланин. Меланоциты передают меланин базальным кератиноцитам. Он защищает эти клетки, особенно камбиальные, от мутационного влияния вредных факторов, и прежде всего ультрафиолета. Один меланоцит обслуживает около 40-50 кератиноцитов, и этот комплекс называют меланоцитарной единицей. Меланоциты имеют нейроглиальное происхождение, развиваясь из клеток ганглиозных пластинок (нервного гребня), совершающих в большом объеме миграционные процессы.

Клетки Лангерганса, или внутриэпидермальные макрофаги (Рис. 2.4). Их количество составляет 5-10% от всех клеток эпидермиса. Они

имеют костномозговое происхождение - образуются из потомка CD^{34+} -клетки – клетки-предшественницы миелопоэза. Для клеток характерна отростчатая форма, в цитоплазме они содержат секреторные гранулы в виде теннисной ракетки (гранулы Бирбека), лизосомы, а также органеллы белкового синтеза. Своими протяженными отростками клетки Лангерганса контактируют друг с другом, образуя в эпидермисе своеобразную сеть. Благодаря этому они могут в большом количестве захватывать антигены внешней среды и передавать их внутриэпидермальным лимфоцитам-хелперам, запуская в коже иммунные реакции. Кроме того, эти клетки могут мигрировать из эпидермиса в дерму, а далее из кожи в регионарный лимфоузел и переносить на своей поверхности антигены, включая в иммунные реакции и лимфоузлы. Клетки Лангерганса, очевидно, участвуют также в организации эпидермальных пролиферативных единиц эпидермиса, регулируя митотическую активность кератиноцитов. У человека большинство клеток Лангерганса локализуется в нижних рядах шиповатого слоя.

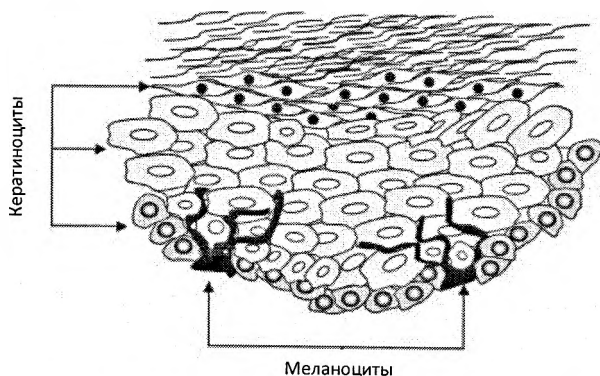


Рис. 2.3 Схема расположения меланоцитов по G. Costin (2007)

Клетки Меркеля, или осязательные эпителиоциты. Особенно много этих клеток в безволосой коже. Клетки крупнее кератиноцитов, имеют хорошо выраженные органеллы белкового синтеза, а также содержат секреторные гранулы. В этих гранулах обнаруживаются эндорфины, мет-энкефалин, вазоинтестинальный полипептид (ВИП), вещество Р, пептиды, относящиеся к кальцитониновому гену и другие нейропептиды. Многие, но не все клетки Меркеля образуют синапсы с так называемыми дисками Меркеля - расширениями терминали дендрита чувствительного псевдоуниполярного нейрона. Показано, что

в эмбриогенезе клетки Меркеля направляют рост в кожу дендритов чувствительных нейронов. В дальнейшем те из клеток Меркеля, которые связаны с чувствительными нейронами, играют роль высокочувствительных осязательных приборов. Выделяемые клетками нейrogормоны не только модифицируют болевые раздражения, но и являются сильными стимуляторами и модуляторами иммунных реакций. Поэтому, как установлено, воздействие на кожу высокочувствительных (в первую очередь, эрогенных) зон, где количество клеток Меркеля особенно велико, повышает резистентность организма к простудным и онкологическим заболеваниям. В настоящее время эти клетки относят к APUD-системе. Меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Меркеля называют дендритическими клетками эпидермиса.



Рис. 2.4 Клетки Лангерганса. Реакция на АТФазу. x400

Внутриэпидермальные лимфоциты. В эпидермисе в норме содержится до 1% лимфоцитов. Все внутриэпидермальные лимфоциты являются субпопуляциями Т-лимфоцитов (киллеры, хелперы, супрессоры). Для эпидермиса мыши (но не человека) показано, что внутриэпидермальные лимфоциты, как и лимфоциты других видов эпителия, относятся к субпопуляции $\gamma\delta$ -лимфоцитов. Эти лимфоциты формируют в эпителиях первую линию защиты слизистых оболочек, сдерживая распространение инфекции до тех пор, пока не разовьется иммунный ответ, основанный на распознавании антигена в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости $\alpha\beta$ -Т-

лимфоцитами (основной популяцией Т-лимфоцитов). $\gamma\delta$ -лимфоциты могут определять антигены бактерий, а также некоторые аутоантигены, в частности, **белки теплового шока, БТШ** - защитные белки, синтезируемые в клетках организма при повышении температуры и образующиеся в очаге бактериальной инфекции. $\gamma\delta$ -Лимфоциты, поступившие в эпидермис, экспрессируют на своей поверхности рецептор CD8, характерный для цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK-клеток). Этот антиген отсутствует на $\gamma\delta$ -лимфоцитах, находящихся в циркуляции. В эпителии $\gamma\delta$ -лимфоциты приобретают выраженную дендритическую форму. Поэтому не исключено, что мышинные эпидермальные Thy-положительные клетки и $\gamma\delta$ -лимфоциты - один и тот же тип клеток. В эпидермисе человека $\gamma\delta$ -лимфоциты отсутствуют, но имеются в других видах эпителиев. Внутриэпидермальные лимфоциты, находящиеся в разных видах эпителия, имеют на своей поверхности различный антигенный состав, который, возможно, приобретается еще в момент дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе, и заселяют эпителиальные ткани организма в строгом соответствии со своим антигенным (рецепторным) репертуаром.

Показано также проникновение в эпидермис в условиях нормы единичных гранулоцитов (в основном нейтрофильных) и тучных клеток.

Шиповатый слой. Образован шиповатыми кератиноцитами. В эпидермисе человека в нижних рядах этого слоя находятся также клетки Лангерганса. Шиповатые кератиноциты имеют отростки, или "шипы", при помощи которых связаны друг с другом. Между отростками образуются межклеточные контакты в виде десмосом. В световом микроскопе эти контактирующие отростки видны в виде узелков Биццоцери. Шиповатый слой в толстой коже образован 10 и более рядами клеток. В цитоплазме шиповатых кератиноцитов встречаются все органеллы общего значения, меланосомы, гранулы Одланда и сильно развитый тонофибриллярный аппарат, который образует концентрические сгущения вокруг ядра. Функциями тонофибриллярного аппарата являются опорно-механическая, защитная функции, в первую очередь, защита клетки, особенно ядра, от механических повреждений. Базальный и шиповатый слой эпидермиса объединены в ростковый слой Мальпиги, т.к. при повреждении эпидермиса митозы обнаруживаются не только в базальном, но и в шиповатом слое.

Зернистый слой. Клетки этого слоя формируют 1-2 ряда и имеют вытянутую параллельно поверхности кожи форму. В клетках постепенно уменьшается число органелл, в цитоплазме появляются гранулы кератогиалина (название устаревшее, неправильное, поскольку вещество гранул не содержит ни кератина, ни гиалина и имеет совершенно другой химический состав, см. ниже). Эти гранулы связаны с тонофибриллами. В зернистых кератиноцитах есть также кератиносомы (ламеллярные тельца, гранулы Одланда). Они представляют собой видоизмененные

лизосомы, окруженные мембраной. Содержимое кератиносом в верхних рядах зернистого слоя выделяется в межклеточное вещество, где из него образуются пластинчатые структуры, прочно скрепляющие клетки, а в последующем роговые чешуйки друг с другом и выполняющие роль барьера на пути вредных веществ. Благодаря большому содержанию липидов эти пластинчатые структуры обладают также сильным водоотталкивающим действием, что препятствует всасыванию эпидермисом воды. Так формируется **липидный барьер эпидермиса**. В клетках зернистого слоя начинается синтез белков кератолинина и филагрина, входящих в состав кератогиалина и играющих важную роль в кератинизации. Филагрин иначе называется белком, богатым гистидином (ББГ). Синтез филагрина, как и кератолинина, идет на соответствующей и-РНК. Затем происходят его посттрансляционные модификации, и филагрин объединяется с кератиновыми филаментами, вызывая их агрегацию и стабилизацию. Кератолинин взаимодействует с плазмолемой кератиноцита и существенно укрепляет ее.

Блестящий слой. В световом микроскопе он виден как гомогенная розовая полоска, в которой клетки не определяются. В электронном микроскопе как отдельный этот слой не выделяется. Ранее считалось, что в клетках блестящего слоя содержится вещество элеидин, являющееся промежуточным продуктом при синтезе кератина. В настоящее время установлено, что в блестящем слое находятся клетки, в которых в значительном количестве содержится кератолинин (инволюкрин), укрепляющий оболочку клеток и предохраняющий ее от разрушения ферментами лизосом, активирующимися при кератинизации, и белок филагрин, который агрегирует и стабилизирует кератиновые тонофиламенты. За счет этого в роговом слое клетки, ставшие роговыми чешуйками, непроницаемы для многих веществ и имеют выраженную механическую прочность.

Роговой слой образован роговыми чешуйками - мертвыми кератиноцитами (иногда называемыми корнеоцитами), которые соединяются друг с другом при помощи интердигитаций цитолеммы, а также внеклеточных липидов. Из-за значительной толщины рогового слоя часто его делят на слущивающийся и собственно роговой слой.

Кератиноциты являются основным клеточным дифференом эпидермиса, имеющим эктодермальное происхождение. Образование рогового слоя происходит в результате дифференцировки и передвижения кератиноцитов в вертикальном направлении. Клетки с одинаковым уровнем дифференцировки лежат на одной высоте, что обуславливает стратификацию эпидермиса, т.е. формирование слоев.

ЦИТОФИЗИОЛОГИЯ КЕРАТИНОЦИТОВ. Как отмечалось, кератиноциты имеют различное строение в различных слоях эпидермиса (Рис. 2.3). Базальные кератиноциты имеют овальную форму и меньше по размеру, чем шиповатые клетки. В участках с утолщенным эпидермисом

клетки базального слоя вытянуты в вертикальном направлении. Плазмалемма их характеризуется ровными контурами. Ее толщина равна 7-8 нм. Между собой кератиноциты соединяются при помощи десмосом, а к базальной мембране прикрепляются полудесмосомами.

Ядра базальных кератиноцитов имеют округлую или овальную форму и ровные контуры ядерной мембраны с немногочисленными вдавлениями. Перинуклеарное пространство определяется лишь на отдельных участках. Нуклеопротеиновые гранулы расположены либо равномерно, либо в виде сгущения гетерохроматина вблизи ядерной мембраны, либо рассеяны по всей нуклеоплазме.

В цитоплазме базальных клеток расположены фибриллярные элементы диаметром 3-5 нм - тонофиламенты, а также немногочисленные пучки тонофибрилл. В переплетениях тонофиламентов расположены структурно связанные с ними свободные рибосомы. Количество рибосом и митохондрий значительное. Имеется неплохо выраженная зернистая эндоплазматическая сеть. В цитоплазме встречаются также меланосомы - гранулы, содержащие меланин (последние поступают в кератиноциты из меланоцитов), а также лизосомы, благодаря наличию которых кератиноциты способны осуществлять фагоцитоз. Иногда в цитоплазме встречаются гранулы гликогена и пиноцитозные пузырьки, а также липидные капли.

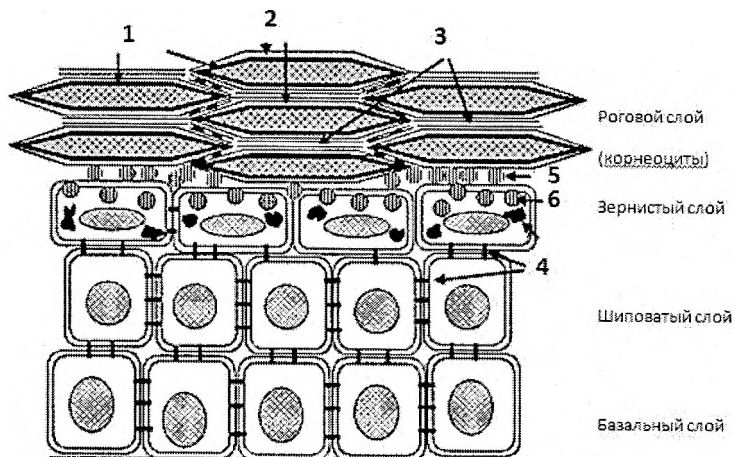


Рис. 2.5. Схема строения эпидермиса по К. Madison. 1 - роговая оболочка (конверт); 2 - липидная оболочка, 3 - межклеточное пространство, 4 - десмосомы, 5 - содержащее пластинчатых телец, 6 - пластинчатые тельца, 7 - гранулы кератогиалина

Базальные кератиноциты подразделяются на две разновидности: с зубчатой и ровной базальной поверхностью ("зубчатые" и "гладкие"

кератиноциты). Кератиноциты с ровной поверхностью (“гладкие” кератиноциты) являются истинными стволовыми клетками, способными постоянно, но редко делиться. Одна из образующихся клеток остается в базальном слое и вновь через определенное время делится, а вторая выталкивается по направлению к шиповатому слою, где вступает на путь дифференцировки. Кератиноциты с зубчатой поверхностью являются покоящейся популяцией клеток, выполняющей резервную функцию. Они начинают делиться при обширных повреждениях эпидермиса.

В базальных кератиноцитах начинается биосинтез специфического белка эпидермиса - α -кератина. Вначале здесь образуется растворимый предшественник кератина - прекератин. Затем в более поверхностных слоях он превращается в фибриллярный нерастворимый кератин. Молекула кератина состоит не менее, чем из двух субъединиц, скрученных между собой наподобие каната. По мере синтеза эти канатоподобные субъединицы объединяются и образуют кератиновые филаменты. Они имеют ширину 8-10 нм и относятся к классу промежуточных филаментов, образующих цитоскелет кератиноцитов и входящих в состав десмосом и полудесмосом. Соединяясь, тонофиламенты образуют тонофибриллы, видимые в световом микроскопе. Прекератин, или незрелый кератин, характерен для всех эпителиальных тканей. Зрелый кератин отличается от незрелого прекератина не только большей молекулярной массой, но и наличием внутри- и межпечечных дисульфидных связей, которые придают молекуле свойство нерастворимости. Зрелый кератин характерен лишь для кератинизирующих эпителиев. В наибольшем количестве он находится в роговом слое. В ходе дифференцировки кератиноцитов от стволовой клетки базального слоя до кератиноцитов поверхностных слоев происходит перепрограммирование синтеза кератина с одного типа на другой.

Кератиноциты в состоянии терминальной дифференцировки, локализованные в поверхностных слоях эпидермиса, содержат Krt 1 и 10. Для кератиноцитов промежуточной зоны характерно наличие Krt 5 и 14. При мутациях генов, ответственных за биосинтез кератинов, наблюдаются различные формы кожной патологии. При мутациях генов Krt 5 и 14 может возникнуть врожденный буллезный эпидермолиз. Вследствие мутаций генов, ответственных за образование Krt 1 и 10 развивается эпидермолитический гиперкератоз. В базальных кератиноцитах синтезируется также белок десмоплакин, входящий в состав десмосом.

В слое шиповатых клеток кератиноциты имеют полигональную форму и образуют от 2-3 до 10 рядов. Их плазмолемма толщиной 7-8 нм характеризуется очень неровными контурами и образует значительное количество шипов, проникающих в соответствующие углубления соседних клеток. Здесь располагаются многочисленные десмосомы (Рис. 2.6). Ядра шиповатых клеток округлые и имеют слегка овальную форму, ок-

ружены хорошо очерченной ядерной мембраной. В центре ядра или эксцентрично располагается хорошо очерченное ядрышко.

В клетках шиповатого слоя исчезают центриоли и пиноцитозные пузырьки, но возрастает количество свободных рибосом, что свидетельствует об увеличении способности клеток синтезировать и накапливать белки, но не секретировать их. Действительно, по сравнению с базальным слоем здесь усиливается синтез прекератина. Часть его идет на формирование многочисленных десмосом, а часть - на образование тонофиламентов. Здесь также для десмосом синтезируются десмоплакины.



Рис. 2.6 Строение шиповатого слоя эпидермиса. В клетках методом иммуногистохимии выявлены кератиновые филаменты, которые присутствуют как в цитоплазме, так и в цитоплазматических отростках (шипах)

Количество митохондрий в цитоплазме клеток относительно невелико. Отличительной особенностью этих клеток является наличие хорошо развитого фибриллярного аппарата, представленного тонофибриллами и тонофиламентами. Они формируют пучки различной протяженности и толщины, образующие концентрические сгущения вокруг ядра; от концентрических перинуклеарных сгущений отходят пучки тонофибрилл, направляющиеся к плазмалемме и заканчивающиеся в области десмосом. Особой мощности пучки тонофибрилл достигают в шиповатых клетках эпидермиса стопы и ладоней. Таким образом, тонофибриллы пронизывают весь объем клетки и формируют ее внутренний каркас, препятствуя деформации самой клетки и, особенно, ее ядра.

В цитоплазме шиповатых клеток обнаруживаются многочисленные округлые везикулы различного диаметра, каналы цитоплазматической сети, а также меланосомы. Десмосомы шиповатых клеток имеют форму дисков диаметром от 250 до 700 нм. Впервые их светомикроскопически обнаружил в 1870 году Биццоццо. Он описал наличие между шиповатыми клетками мостиков, или шипов, а в середине каждого из них - узелка (узелок Биццоццо), являющегося не чем иным, как десмосомой. Десмосомы выполняют две основные функции: ответственны за адгезию клеток и поддержание внутренней архитектуры шиповатых клеток. При усиленном разрушении десмосом (к ним вырабатываются аутоантитела при патологических состояниях) соединение шиповатых клеток нарушается, возникает отслойка слоев эпидермиса и формируются пузыри (это заболевание называется пузырчаткой и может закончиться летальным исходом). В верхних клетках шиповатого слоя появляются гранулы Одланда.

Базальный и шиповатый слои называются ростковым слоем Мальпиги, т.к. только в них встречаются митозы (в шиповатом слое - только при обширных повреждениях эпидермиса) и за счет этого происходит физиологическая и репаративная регенерация эпидермиса.

Клетки зернистого слоя формируют 2-3 ряда. Они имеют вытянутую форму и ограничены четко выраженной клеточной оболочкой толщиной 8-12 нм. На боковых поверхностях плазмалемма часто имеет зубчатые контуры. Ядра клеток зернистого слоя отличаются заметным полиморфизмом. Одни имеют округлую или овальную форму, а другие вытянуты параллельно поверхности эпидермиса. У большинства ядер ядрышко отсутствует. Нуклеоплазма часто выглядит разреженной, а нуклеопротеиновые гранулы хорошо различимы. В некоторых клетках содержатся лишь остатки ядер. Количество митохондрий относительно невелико. Одной из характерных особенностей клеток зернистого слоя является наличие в них кератогиалиновых масс. Кератогиалиновые массы или зерна (отсюда название слоя) хорошо выявляются обычными красителями, окрашиваясь базофильно. В электронном микроскопе они выглядят гомогенными образованиями, не ограниченными мембраной. Число, размеры и форма гранул сильно варьируют. Распределены они в основном по цитоплазме, но иногда встречаются и в ядре. При своем образовании кератогиалиновые гранулы имеют размеры 100-200 нм, но, сливаясь, формируют конгломераты размером до нескольких микрометров. Наиболее часто они покрывают сгущения коротких тонофибрилл, формируя тонофибрилярно-кератогиалиновые комплексы, вокруг которых концентрируются нуклеопротеиновые гранулы, митохондрии и рибосомы. В поверхностных клетках зернистого слоя по мере накопления кератогиалиновых гранул постепенно исчезают органеллы. Однако в нижних рядах слоя клетки обладают высокой синтетической активностью. Здесь происходит биосинтез филагрина или белка, агрегирующего

филаменты. Филагрин - основной белок кератогиалиновых гранул, которые, несмотря на свое название, ни кератина, ни гиалина не содержат. Филагрин синтезируется только в зернистом слое при помощи соответствующей матричной (информационной) РНК (м- или и-РНК). Он объединяется с кератиновыми филаментами, способствует слиянию их в тонофибриллы и необходим для ориентации и стабилизации тонофибрилл в роговых чешуйках.

В клетках зернистого слоя происходит также биосинтез кератолина и лорикрина - белков, накапливающихся под плазмолеммой клетки, вызывая её утолщение. Эти белки ковалентно связываются с плазмолеммой клеток. Образование этих связей происходит под действием эпидермальной кальций-зависимой трансглутаминазы. Специфическая РНК для синтеза этих белков имеется только в зернистом слое. В клетках этого слоя продолжается и биосинтез новых полипептидов прекератина, молекулярная масса которого больше, чем прекератинов, синтезируемых в базальном и шиповатом слоях.

Кератогиалиновые гранулы содержат 92% основного, богатого гистидином белка и 8% РНК. Основной гистидином богатый белок затем превращается в основной белок рогового слоя с молекулярным весом 49 тыс. дальтон. Этот белок взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные тонофибриллы. При обыкновенном ихтиозе агрегация филаментов в ороговевших клетках происходит без белка, богатого гистидином. В кератогиалиновых гранулах кроме белка, богатого гистидином, содержится белок, богатый цистеином (9%) с молекулярной массой 19500, белок, богатый пролином и аргинином, ядерные белки, а также ингибитор эпидермальной цистеинпротеиназы с молекулярным весом 13000 Д.

Таким образом, клетки зернистого слоя достаточно функционально активны, причем кератогиалиновые гранулы образуются исключительно в этом слое и не являются продуктом деградации кератиноцитов, как считалось ранее.

Второй характерной особенностью зернистых клеток является присутствие в их цитоплазме кератиносом, или гранул Одланда (пластинчатые гранулы) (Рис. 2.7). Пластинчатые гранулы - небольшие овальные структуры 0,2-0,3 мкм в диаметре. Эти видоизмененные органеллы (лизосомы) содержат секреторные липиды, которые организованы в комплексы с гидролитическими ферментами, и выделяют свое содержимое в межклеточные пространства, где оно превращается в межклеточный цемент с пластинчатым строением. Если сами корнеоциты содержат лишь 3% липидов, то в межклеточном цементе рогового слоя, образующемся в результате экзоцитоза кератиносом, их содержание равно 80% (остальные 20% составляют гликопротеины, свободные стеринны).

Кератиносомы как органеллы содержат не только липидные предшественники (глюкозилцерамиды, сфингомиелин, фосфолипиды и сульфат холестерина), но также и ферменты (бета-гликоцереброзидаза, также известная как гликозилцерамидаза, кислая сфингомиелиназа, секреторная фосфолипаза A2 и стероидная сульфотаза), которые продуцируют церамиды и свободные жирные кислоты и делают поверхностный роговой слой водонепроницаемым. Кератиносомы содержат также такой структурный белок, как корнеодесмозин, протеазы (калликреин и катепсин), гликозидазы и протеазные ингибиторы, вовлеченные в контроль десквамации (Рис. 2.8).

Изменения Ca^{2+} в зернистом слое регулирует секреторную реакцию пластинчатых телец. Потеря Ca^{2+} в роговом слое эпидермиса после острого разрушения эпидермального барьера стимулирует секрецию пула пластинчатых гранул из ближайших клеток зернистого слоя. Секреция телец и увеличенный синтез липидов представляют две ключевых метаболических реакции, которые приводят к восстановлению барьера.

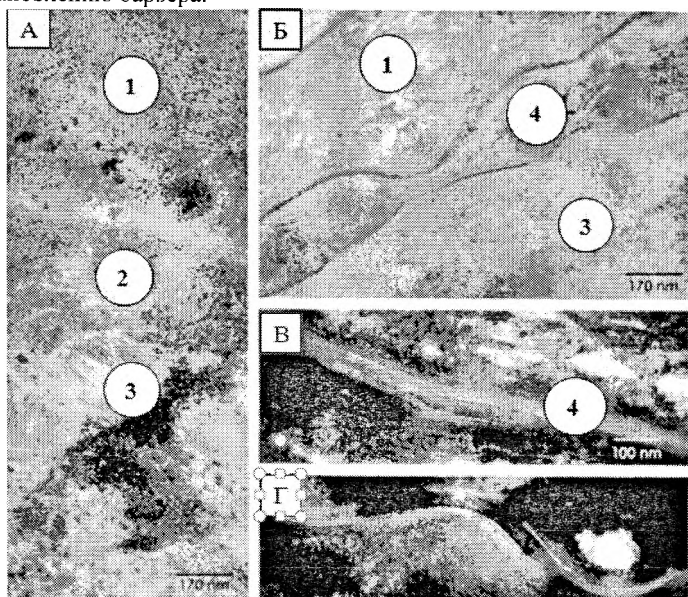


Рис 2.7. Электронная микроскопия показала, что на границе зернистого (3) и рогового (1) слоев содержимое ламеллярных телец (2) вытесняется в пограничную зону (А), формируя таким образом непрерывные липидные бислои (4) (Б, затем В). В процессе ороговения десмосомы становятся корнеосомами (Г) (по И.Н. Михайлову)

В процессе кератинизации происходят выраженные изменения в строении и гистохимии указанных межклеточных пластинок: вначале секретируются гликолипиды, свободные стерины, которые затем превращаются в эфиры стерinov. Эти вещества образуют липидный бислой в промежутках между корнеоцитами рогового слоя и, являясь гидрофобными, выполняют главную функцию барьера проницаемости эпидермиса.

Роговой слой состоит из роговых чешуек (их иногда называют корнеоцитами), которые соединяются друг с другом с помощью взаимопроникающих выростов оболочки, особенно глубоких на боковых сторонах, и ороговевающих десмосом. Каждая роговая чешуйка обладает протяженностью до 10 мкм и более, а ее толщина колеблется от 100 нм до 1 мкм. Снаружи она окружена электронноплотной оболочкой толщиной 12-15 нм, а внутри заполнена кератиновыми фибриллами диаметром 7-8 нм, разделенными электронноплотным аморфным материалом в соотношении 1:1.

Имеется два типа чешуек:

- чешуйки с рыхлым заполнением кератиновых фибрилл (тип Б), они располагаются ближе к зернистому слою) и
- чешуйки с плотным заполнением (тип А).

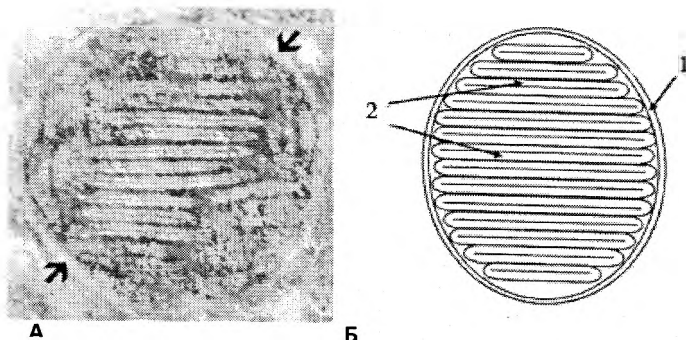


Рис. 2.8 Пластиноччатая гранула в кератиноците эпидермиса (по K. Madison)

А - Электронная микрофотография, Б - схема строения, 1 - ограничивающая мембрана; 2 - ламеллярные пластинки

В отдельных чешуйках, непосредственно примыкающих к зернистым клеткам, наряду с пучками кератиновых фибрилл иногда содержится значительное количество кератогиалиновых гранул и единичные остатки митохондрий. Эти чешуйки иногда называют Т-пластинками. По своему микроскопическому строению эта зона локализации Т-пластинок

соответствует блестящему слою, который в настоящее время не выделяется в самостоятельный слой эпидермиса. В промежутках между чешуйками часто содержится электронноплотная цементирующая субстанция гликолипидной природы.

Межклеточные пространства составляют значительную часть рогового слоя. Они заполнены негомогенным веществом, одиночными или сложными ламеллярными гранулами и интенсивно окрашенным, напоминающим мембрану материалом, который местами имеет пластинчатый характер. В поверхностной части межклеточные пространства имеют не компактный, как в базальной и средней зонах рогового слоя, а пористый вид. Это зависит от расширения межкорнеоцитарных пространств за счет уменьшения числа десмосом, а также от уменьшения количества негомогенного вещества и превращения одиночных и сложных ламеллярных гранул в одиночные и сложные везикулярные тельца. Эти изменения способствуют абсорбции нанесенных на поверхность кожи веществ в поверхностной зоне, *stratum disjunctum*. В то же время в базальной и средней зонах рогового слоя образуется главный барьер для свободной диффузии (*stratum compactum*). Толщина указанных двух слоев примерно одинакова и равна около 2 мкм.

Толщина рогового слоя неодинакова и имеет индивидуальный, региональный и функциональный диапазон. Роговой слой кожи живота имеет толщину от 6 до 32 мкм, на лице - от 4 до 16, а на тыльной поверхности кисти - 18-88 мкм.

При помощи нанесения трейсеров на поверхность эпидермиса и подкожно показано, что непроницаемый межклеточный барьер находится в поверхностной зоне зернистого слоя и в роговом слое, за исключением 1-2 самых поверхностных рядов корнеоцитов. Межклеточный барьер состоит из липидов, источником которых являются ламеллярные тельца кератиносом. В химическом отношении барьер выглядит так: 25% холестерина, 25% свободных жирных кислот, 10% холестеринсульфата и 40% необычного гликосфинголипида ацилглюкозилцерамида. Последний обеспечивает образование пачек уплотненных везикул внутри кератиноцитов и их слияние после выхода из кератиноцитов. Вместе с корнеоцитами этот барьер обеспечивает непроницаемость рогового слоя.

Наибольшими барьерными свойствами обладает сухой роговой слой эпидермиса. Увлажненный роговой слой обладает сродством не только к растворенным в воде, но и к жирорастворимым субстанциям. Существует прямая зависимость между общим содержанием липидов в роговом слое и его барьерной функцией. Предполагается, что в роговом слое есть два липидных барьера. Основой первого являются главным образом липиды, характеризующиеся высокой степенью неполярности, тогда как второй, более эластичный барьерный механизм базируется на

сфинголипидах. Избирательное влияние петролейного эфира и ацетона на функциональное состояние эпидермального барьера свидетельствует о том, что не все липиды, входящие в состав рогового слоя, находятся в одинаково связанной форме. Неполярные липиды, но не сфинголипиды и свободные стеролы, появляются в супернатанте после гомогенизации рогового слоя. Предполагается, что сфинголипиды и свободные стеролы располагаются в связанной форме в пластинчатых структурах, тогда как липиды с большей неполярностью могут занимать отдельное пространство, охватывающее интерстиций рогового слоя.

При исследовании в люминесцентном микроскопе окрашенные нильским красным нейтральные липиды выявляются в виде желто-золотистых флуоресцирующих структур, а красно-коричневую флуоресценцию дают структуры, содержащие фосфолипиды, гликолипиды и некоторые другие липиды. Они в значительном количестве выявляются на поверхности кожи, а максимальная их концентрация отмечается в шиповатом и базальном слоях. Вместе с тем, неполярные липиды обнаружены в роговом и зернистом слоях эпидермиса (Рис. 2.9).

Среди липидов поверхности кожи выявляются эпидермальные липиды и липиды сальных желез. Эпидермальные липиды составляют меньшую часть. Содержание липидов в роговом слое составляет от 1 до 2,4%. Липиды барьера богаты свободными жирными кислотами. Свободный холестерол и его эфиры являются в основном компонентами эпидермальных липидов. Свободный холестерол образуется при распаде оболочек клеток рогового слоя. Он имеет большое физиологическое значение, т.к. благодаря своей гидрофильной ОН-группе обладает денситообразными свойствами, т.е. обеспечивает плотностные качества липидного слоя. Липиды защищают водорастворимые компоненты рогового слоя от выщелачивания вследствие образования водно-масляной эмульсии. “Жирная” кожа отличается большим содержанием влаги и небольшим количеством липидов. С помощью инфракрасной спектрографии было показано, что липиды поверхности кожи, особенно эпидермальные, не оказывают большого влияния на гидратацию кожи, но представляют собой ограничивающую мембрану для водного обмена. Даже ткань костной мозоли пропускает воду в 100 раз лучше, чем кожный барьер.

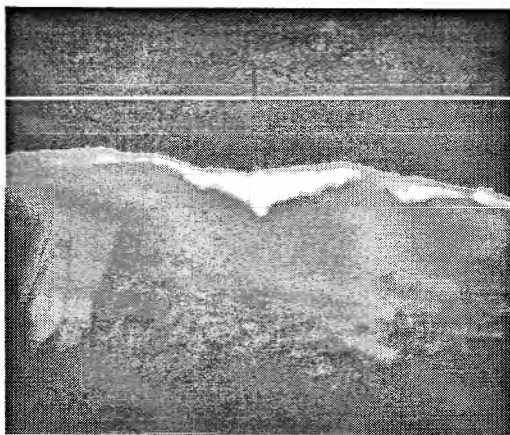


Рис. 2.9 Распределение нейтральных и полярных липидов в эпидермисе. Флуоресцентная микроскопия. Окраска нильским красным, длина волны 510-550 нм, x200

Роль барьера для воды в роговом слое играет его самая глубокая часть, *stratum conjunctum*. Барьером для проникновения неэлектролитов (глюкоза, мочевины, алкоголь и др.) является часть зернистого слоя, лежащая непосредственно под роговым слоем и содержащая два слоя липидов, разделенных водой. Исследование абсорбции анестезирующих веществ (ксикаин, пентокаин и др.) показало, что барьером для них выступает наружный участок рогового слоя.

Однако в целом функцию барьера нельзя приписать только одному определенному слою клеток, части клеток или определенным межклеточным структурам. Считается, что роль барьера играют верхний ряд клеток зернистого слоя, нижний ряд корнеоцитов рогового слоя и межклеточные пространства между этими рядами.

Существенную роль в барьерной функции эпидермиса играют пространства между роговыми чешуйками. Сопротивление проникновению веществ в роговой слой возрастает по направлению снаружи внутрь. В этом процессе участвуют все корнеоциты без исключения. Решающую роль в барьере играет кератин, т.к. при его экстракции проникновение веществ в кожу увеличивается.

Комплексное изучение морфологии рогового слоя эпидермиса человека и свиньи проведено Р. Bouser a. R. White (1985). Они изолировали нижнюю часть рогового слоя, обозначив ее компактным слоем. Конечный препарат компактного слоя был представлен тонким пластом корнеоцитов, прочно соединенных друг с другом. В фазово-контрастном микроскопе клетки компактного слоя обладали свойствами как поверхностного рогового, так и зернистого слоев. Межклеточные

связи были устойчивы к обработке детергентами (тритоном X-100). В электронном микроскопе обнаруживали 5-7 клеточных слоев с хорошо выраженными десмосомами. Часто встречались гранулы, окруженные мембранами. Барьерные свойства компактного слоя в отношении воды оказались весьма высокими. При определении липидного состава компактного слоя показано, что в нем около 9% всех жирных кислот составляют кислоты с очень длинной цепочкой (более 30).

Большинство функций рогового слоя определяются его барьерными свойствами. Это прежде всего механическая устойчивость к повреждениям и структурная целостность. Сохранение влаги, поступление ее от внутренних слоев клеток к наружным слоям в условиях умеренного климата является одним из проявлений этой функции. При этом большую роль играют вещества, образующиеся при распаде клеточного ядра. Они регулируют связывание кератином воды и тем самым определяют внешний вид рогового слоя. Недостаток этих веществ приводит к дегенеративным изменениям кожи и к снижению ее защитных функций. В нормальном роговом слое в пересчете на сухой вес поглощается 33-47% воды, но только половина или 2/3 ее количества способна связываться.

Толщина рогового слоя определяется взаимодействием двух факторов: скорости размножения и продвижения в вертикальном направлении кератиноцитов, с одной стороны, и скорости отторжения роговых чешуек, с другой. При механических и некоторых других воздействиях на кожу активируются митотическая активность кератиноцитов и их продвижение вверх при нормальной скорости отторжения роговых чешуек. Так возникает роговая мозоль. В некоторых случаях кожной патологии нарушаются процессы отторжения роговых чешуек при нормальных скоростях пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Группа заболеваний с подобным соотношением процессов наработки и потери роговых чешуек называется гиперкератозами.

Чем сильнее внешние воздействия, тем выше митотическая активность кератиноцитов, и это приводит к утолщению всего эпидермального пласта и рогового слоя в частности, а в результате - к повышению барьерно-защитных свойств кожи. Данная реакция является универсальной и проявляется при воздействии на эпидермис физических, термических, химических, биологических и других воздействий. В последнее время, однако, появились исследования, в результате которых установлено, что умеренные влияния на кожу вредных факторов могут вызывать включение других механизмов компенсации без активации митотической активности. Так, показано, что при умеренном механическом воздействии на эпидермис его толщина, равно как и митотическая активность, может не изменяться. Защитные свойства эпидермиса в данном случае возрастают за счет ультраструктурных перестроек. При этом в кератиноцитах существенно

возрастает численность внутриклеточных опорных тонофибрилл. Одновременно за счет усиления синтеза увеличивается число опорных фибрилл, встраивающихся в плотную пластинку базальной мембраны. Этот внутриклеточный механизм реализации кератиноцитами барьерно-защитной функции, однако, недостаточен при интенсивных воздействиях. И тогда на первый план выступают клеточные механизмы компенсации, т.е. активация митотической активности и процессов дифференцировки кератиноцитов.

При действии на кожу некоторых экстремальных факторов может происходить также увеличение количества многоядерных клеток. Так, через 4-5 ч после кратковременного охлаждения кожи морских свинок хлорэтилом в эпидермисе и эпителии сальных желез появляются многоядерные клетки при одновременном снижении количества митозов. Образовавшись в нижних слоях мальпигиева слоя, дву- и многоядерные клетки перемещаются в поверхностные слои и ороговевают. Особенно много этих клеток образуется при повторных холодовых воздействиях. При этом объем цитоплазмы и ядер таких клеток резко увеличивается, что ведет к утолщению эпидермального пласта. По суммарному содержанию ДНК многоядерные клетки полиплоидны, но содержание ДНК на одно ядро несколько ниже диплоидного. Спустя некоторое время после воздействия число многоядерных клеток снижается с одновременным восстановлением митотической активности кератиноцитов.

Таким образом, можно выделить три механизма адаптации эпидермиса к повышенным условиям функционирования

1. Перестройка кератиноцитов за счет интенсификации внутриклеточной регенерации

2. Увеличение митотической активности кератиноцитов, т.е. включение регенераторного процесса на клеточном уровне, приводящего к увеличению толщины эпидермиса.

3. Увеличение толщины эпидермиса за счет увеличения количества многоядерных клеток. Каждый из этих механизмов может включаться при соответствующих условиях действия экстремальных факторов. Вероятно, некоторые из этих механизмов могут сочетаться друг с другом. Однако несомненно, что увеличение митотической активности кератиноцитов, приводящее к увеличению толщины эпидермального пласта, является наиболее важным и универсальным механизмом реализации эпидермисом защитно-механических свойств.

ТОНКИЕ МЕХАНИЗМЫ КЕРАТИНИЗАЦИИ ЭПИДЕРМИСА. Морфология процесса кератинизации была описана достаточно хорошо еще на уровне светового микроскопа. В ходе этого процесса кератиноциты увеличиваются в размерах (до 30 раз), уплощаются, в них постепенно конденсируется ядро, в цитоплазме накапливается кератогиалин. Затем

ядро подвергается разрушению, а цитоплазма гомогенизируется. В клетках накапливается кератин. В конце концов клетки превращаются в роговые чешуйки.

Электронный микроскоп позволил установить более тонкие процессы, происходящие при кератинизации. Прослежены последовательные изменения в кератиноцитах, начиная от базального слоя (Рис. 2.10). После миграции базального кератиноцита в шиповатый слой увеличивается число десмосом, связывающих его с другими клетками, а также численность тонофиламентов. В верхних рядах шиповатого слоя в кератиноцитах появляются пластинчатые гранулы Одланда. Гранулы Одланда занимают периферическое положение и выделяют путем экзоцитоза свое содержимое в межклеточное пространство, где оно приобретает пластинчатое строение (межклеточный цемент). В цитоплазме зернистых кератиноцитов выявляются тонофибрилярно-кератогиалиновые комплексы. Плазмолемма клеток заметно утолщается. В ядрах клеток часто видны глубокие инвагинации ядерной оболочки. Хроматин распределяется неравномерно, образуя главным образом скопления около ядерной мембраны. В нуклеоплазме нарастают явления разрежения или просветления. В конечном итоге ядра клеток разрушаются и исчезают. Постепенно редуцируются органеллы. Матрикс митохондрий разрезается, в них уменьшается число крист. В последующем митохондрии разрушаются и исчезают. Исчезают также эндоплазматическая сеть и свободные рибосомы. Кератиноциты превращаются в роговые чешуйки, склеенные цементирующим материалом и десмосомами. Десмосомы при этом видоизменяются: в них теряется межклеточный контактный слой с последующим слиянием промежуточных слоев. Роговые чешуйки в роговом слое различаются по распределению кератиновых фибрилл, которое постепенно изменяется по мере созревания роговых чешуек от менее к более плотному.

Биохимические и иммуноцитохимические исследования лишь в последнее время позволили понять многие тонкие механизмы кератинизации. Синтез кератина в форме прекератина начинается в базальных кератиноцитах. Прекератин имеет более низкий молекулярный вес, чем зрелый кератин (40–60 000 дальтон при молекулярной массе зрелого кератина более 60 000 дальтон) и характеризуется отсутствием внутри- и межцепочечных дисульфидных связей, придающих молекулам кератина прочность и нерастворимость. В более высоких слоях эпидермиса (шиповатый, зернистый) биосинтез прекератина продолжается и даже нарастает, причем молекулярная масса синтезируемого прекератина увеличивается, так как происходит репрограммирование биосинтеза на другие типы кератина. В нижних рядах рогового слоя прекератин различной молекулярной массы под действием специфических ферментов превращается в зрелый кератин. При этом между отдельными полипептидными молекулами и внутри них образуются дисульфидные связи. Происходит

укорочение молекул. Кератин теряет свойство растворимости в воде и приобретает прочность.

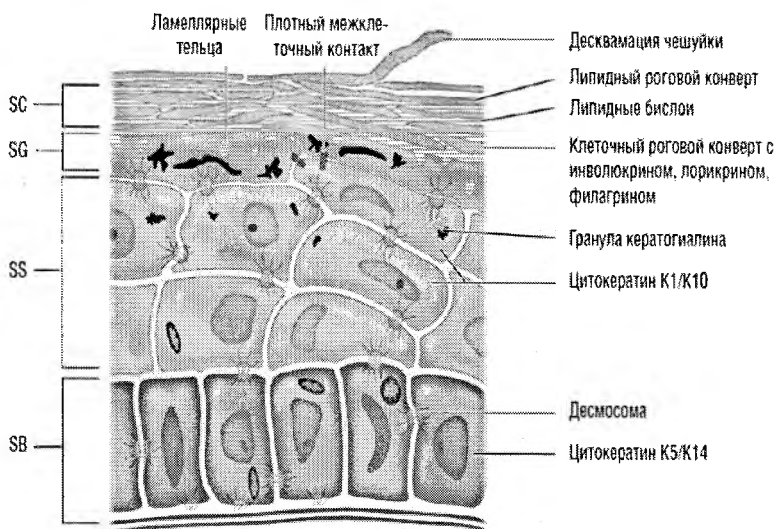


Рис. 2.10 Постепенное созревание эпидермиса от базального слоя (SB) через шиповатый слой (SS) и зернистый слой (SG) до слоя терминальной дифференцировки – рогового слоя (SC). Во время процесса дифференцировки синтезируются основные молекулы структуры эпидермиса

Для упаковки кератина необходим особый белок филагрин (ранее он назывался белок, богатый гистидином). Этот белок вызывает агрегацию кератиновых филаментов. Биосинтез филагрина осуществляется в зернистом слое с участием специфической и-РНК. Филагрин обладает кислотными свойствами и отличается сильной степенью фосфорилирования. По мере синтеза он накапливается в виде кератогиалиновых гранул и существует до тех пор, пока плотно упакованный кератин не стабилизируется прочными дисульфидными связями. Как только это произойдет, филагрин в корнеоцитах рогового слоя распадается до свободных аминокислот. Интересна их функция в корнеоците: свободные аминокислоты поддерживают в нем на высоком уровне осмотическое давление, что вызывает приток воды, которая сохраняется в роговых чешуйках даже при понижении влажности внешней среды. Аккумулированная вода придает чешуйкам упругость и механическую прочность. Кроме того, аминокислота гистидин превращается в роговых чешуйках в урокановую кислоту, участвующую в защите кожи от ультрафиолетовых лучей. Все эти превращения филагрина и входящих в него аминокислот

происходят при участии ферментов, что противоречит укоренившемуся представлению о роговой чешуйке как о мертвой клетке.

В клетках зернистого слоя синтезируются также белки кератолинин, или инволюкрин, и лорикрин. Эти белки связываются с плазмолеммой клеток. Они выстилают внутреннюю поверхность плазмолеммы утолщая и упрочняя ее. Утолщенная плазмолемма успешно противостоит гидролитическим процессам, которые интенсивно протекают в верхних рядах клеток зернистого слоя и приводят к разрушению кератиноцитов. В роговом слое молекулы кератолинина связываются глютами́л - лизи́новой связью при помощи ферментов транслглютаминаз и дисульфидными мостиками при помощи кальцийзависимой сульфгидрилоксидазы. Появление этих связей в белковых молекулах обуславливает прочность и нерастворимость их даже в очень сильных реагентах.

В результате корнеоцит приобретает прочную, толстую так называемую поперечно-сшитую оболочку, характерную только для орогового эпителия (Рис. 2.11, 2.12).

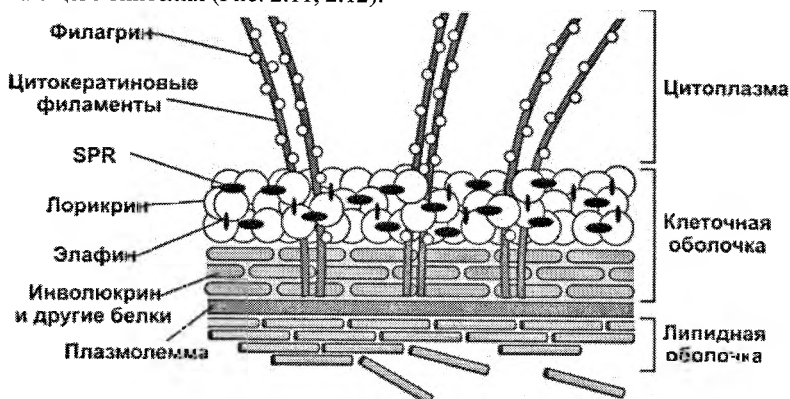


Рис. 2.11. Структура оболочки корнеоцита и эпидермального барьера проницаемости. Пластины пластинчатых телец, содержащие гликофинголипиды, фосфолипиды, церамиды, секретируются клетками в межклеточные пространства, заполняя их и формируя липидную оболочку роговой чешуйки (наружный слой барьера). Клеточная оболочка роговой чешуйки (внутренний слой барьера) состоит преимущественно из лорикрина (светлые кружки), молекулы которого соединены элафином и SPR-белками (черные эллипсы). Слой, прилегающий к цитоплазматической поверхности плазмалеммы, состоит из плотно упакованных молекул инволюкрина и цитостатина а. Кератиновые нити (тонофиламенты), связанные филагрином, закорены в клеточной оболочке

Клеточная оболочка роговой чешуйки — слой нерастворимых белков толщиной 15 нм на внутренней поверхности плазмолеммы. Оболочка образована поперечно связанными малыми белками, богатыми пролином (SPR-белки) (Small Proline Rich), и крупными структурными

белками — инволюкрином, лорикрином, перифиллином, периплакином, десмоплакином, энвоплакином, эпиплакином, элафином, цистатином (всего не менее 20 разных белков). У ряда наземных животных не обнаруживаются кератогиалиновые гранулы, а у некоторых водных млекопитающих, кроме того, не образуется полноценная поперечно сшитая оболочка. Аналогичная ситуация наблюдается при ряде заболеваний кожи.

В процессе кератинизации важная роль принадлежит кератиносомам. Как уже указывалось, эти видоизмененные лизосомы путем экзоцитоза выделяют свое содержимое в межклеточные пространства, где оно превращается в богатый липидами межклеточный цемент с пластинчатым строением. Если корнеоцит содержит лишь 3% липидов, то межклеточный цемент — 80% (остальные 20% приходятся на белки различной молекулярной массы). Кератиносомы содержат по крайней мере 4 группы веществ: гликолипиды, гликопротеины, гидролитические ферменты, свободные стеринны. По биохимическим данным, в межклеточном матриксе обнаруживаются: 1) церамиды, 2) холестерин и его эфиры, 3) свободные жирные кислоты, 4) триглицериды, 5) сквалены, 6) белки. Основная масса межклеточного матрикса представлена церамидами. Все эти вещества обеспечивают адгезию корнеоцитов, а также, за счет гидрофобности своих молекул, формируют барьерный слой эпидермиса (Рис.2.12).

Концентрация фосфолипидов в роговом слое уменьшается по направлению к поверхности, тогда как содержание нейтральных липидов и церамидов, напротив, повышается. Максимум концентрации сульфата холестерина имеется в основании рогового слоя и постепенно снижается к поверхности рогового слоя. В процессе кератинизации происходят выраженные изменения в морфологии и гистохимии межклеточных пластинок с одновременными глубокими изменениями липидного состава зернистого и рогового слоев. В зернистом слое количество полярных и нейтральных липидов примерно одинаково. Ламеллярные тельца содержат гликофинголипиды, но мало фосфолипидов. Роговой слой содержит преимущественно нейтральные липиды, которые располагаются в основном в области клеточных мембран. По-видимому, ламеллярные тельца сегрегируют (разделяют) гликолипиды и свободные стеринны, которые затем превращаются в свободные жирные кислоты, эфиры стериннов и др. Все они вместе с оставшимися стеринами образуют бислой в промежутках рогового слоя. Эти гидрофобные липиды, таким образом, расположены идеально и приспособлены к выполнению функции главного барьера проницаемости эпидермиса.



Рис. 2.12. Бедный липидами корнеоцит находится в окружении внутреннего белкового и наружного липидного конвертов

Специальные церамиды ковалентно связаны с белками рогового конверта, в частности с инволюкрином

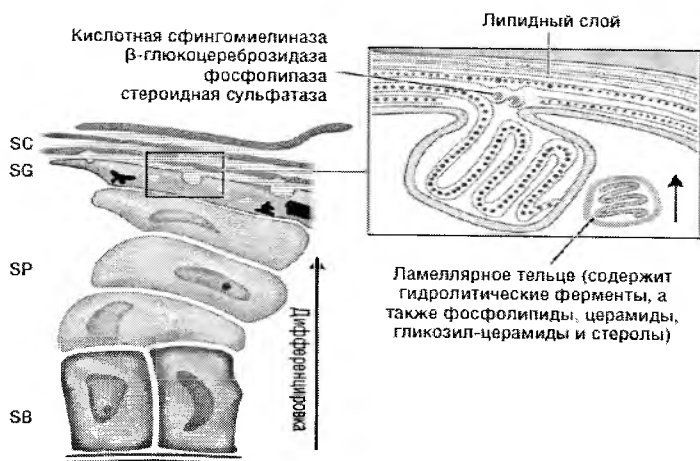


Рис. 2.12. В процессе дифференцировки верхний шиповатый слой (SP) и зернистый слой (SG) производят ламеллярные тельца, которые содержат ранее сформировавшиеся липидные структуры и гидролитические ферменты. Их содержимое вытесняется в пограничную зону между зернистым (SG) и роговым (SC) слоями и подвергается значительной трансформации. SB = базальный слой.

В процессе кератинизации постепенно изменяется также плазматическая мембрана кератиноцитов. В роговом слое она становится не столь отчетливой, ее внутренний слой заметно утолщается. Постепенно из мембраны исчезают фосфолипиды, что может быть связано с действием эпидермальных фосфолипаз. Большая часть жирных кислот, вероятно, является единственным источником энергии, необходимой на финальных стадиях кератинизации.

Значительная часть поверхностных гликопротеинов также деградирует и реабсорбируется жизнеспособными клетками. Остаются сохранными, вероятно, только гликопротеины, связанные с десмосомами рогового слоя.

Роговой слой не является иммунологически инертной субстанцией. В него могут проникать антитела, которые взаимодействуют с антигенами этого слоя. Данное обстоятельство играет важную роль при псориазе и аутоиммунных заболеваниях. Высказывается предположение, что увеличение количества антигенов в роговом слое и их взаимодействие с антителами может быть обусловлено, с одной стороны, нарушением барьерной функции кожи, а с другой, связано с переходом антигенов рогового слоя в активное состояние.

Таким образом, процессы, происходящие при кератинизации, включают в следующем: образовании нерастворимого белка кератина; видоизменении десмосом с растворением межклеточного слоя; лизисе ядер кератиноцитов и их органелл; экзоцитозе гранул Одланда с образованием гидрофобного межклеточного цементирующего матрикса; образовании кератолина, укрепление его глутамил-лизиновыми и дисульфидными связями с формированием нерастворимой поперечно-сшитой оболочки; гибели клетки и превращении ее в роговую чешуйку или корнеоцит. В результате ороговения достигается целый ряд преимуществ по сравнению с ситуацией, если бы ороговения не происходило: во-первых, неживые клетки, или корнеоциты мало чувствительны к действию вредных факторов внешней среды. Если бы мы имели дело с живыми клетками, то в результате их постоянного повреждения и гибели потребовалось бы большее количество клеточного материала для обеспечения необходимого уровня защиты подлежащих тканей. Действительно, многослойный плоский неороговевающий эпителий, содержащий в своем составе только живые клетки, всегда значительно толще и содержит значительно больше клеток, чем эпидермис. В случае эпидермиса мы имеем дело со значительной экономией клеточного материала. Вместе с тем, некоторые авторы не согласны с мнением, что корнеоциты являются мертвыми структурами, обосновывая свою точку зрения тем, что в корнеоцитах содержатся активные ферменты и протекает ряд биохимических реакций. Очевидно, правильное их называть постклеточными структурами.

Во-вторых, при ороговении происходит формирование гидрофобного эпидермального барьера, который не только препятствует проникновению в кожу вредных агентов, но и участвует в регуляции водного гомеостаза: не допускает как впитывания воды при купании и т.д., так и высыхания кожи при нахождении в сухой жаркой среде (в последнем случае вода в эпидермисе удерживается за счет осмотического давления, создаваемого продуктами распада филагрина).

В-третьих, роговые чешуйки обладают чрезвычайно высокой устойчивостью к различным агрессивным факторам внешней среды. Они прочно прикреплены друг к другу, образуя непрерывный мощный механический барьер.

Регуляция кератинизации. Регуляция терминальной дифференцировки кератиноцитов и кератинизации тесно связана с регуляцией митотической активности кератиноцитов. Замедление пролиферативных процессов в эпидермисе вызывает замедление миграции кератиноцитов к поверхности эпидермиса, что в свою очередь дает возможность синтезу кератина пройти все стадии, а лизосомные ферменты и содержимое кератиносом получают возможности оказать свое физиологическое действие. В результате формируется зрелый роговой слой. В то же время резкое увеличение или уменьшение скорости деления клеток и их миграции приводит к нарушению структуры кератина вследствие укорочения (удлинения) времени действия лизосомальных ферментов и нарушения процессов синтеза белка. Внутриклеточными посредниками нормального кератопоэза являются кейлоны и цАМФ, которые замедляют деление кератиноцитов. Напротив, накопление в клетках цГМФ вызывает ускорение деления кератиноцитов и их дифференцировки. Расположенные на мембранах кератиноцитов α - и β -адренорецепторы, холинорецепторы, гистаминовые и другие рецепторы играют роль связывающего звена между гормонами, медиаторами, биологически активными веществами и внутриклеточным содержанием циклических нуклеотидов.

Первая регуляция кератогенеза в литературе подробно не обсуждалась. Для того, чтобы доказать ее существование, необходимо доказать наличие эфферентной иннервации эпидермиса.

Гормональная регуляция. Гормоны, приводящие к накоплению в клетках цАМФ (адреналин и др.), стимулируют кератинизацию, тогда как те гормоны, которые вызывают повышение продукции цГМФ, оказывают обратный эффект. Значительно стимулирует терминальную дифференцировку кератиноцитов так называемый стероидный гормон почек - $1\alpha,25$ -дигидрооксихолекальциферол. Он образуется в проксимальных канальцах почки из витамина D_3 (холекальциферола), который, в свою очередь, синтезируется в эпидермисе из предшественника 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых лучей. Далее холекальциферол последовательно гидроксيليруется: вначале в печени (первое гидроксילирование), а затем в почках (второе гидроксילирование) с образованием $1\alpha,25$ -дигидрооксихолекальциферола.

Тиреоидные гормоны усиливают пролиферацию кератиноцитов и десквамацию корнеоцитов. В то же время, глюкокортикоиды оказывают на эти процессы противоположное действие.

Иммунная регуляция. Ряд интерлейкинов осуществляют регуляцию кератинообразования. В частности, интерлейкин-1, продуцируемый многими разновидностями макрофагов и моноцитами, а также и самими кератиноцитами, стимулирует митотическую активность кератиноцитов и ведет к увеличению толщины рогового слоя. Отсюда понятно то обстоятельство, что при многих иммунопатологических процессах в коже наблюдается нарушение процесса кератинизации.

Многие химические вещества, применяемые с лечебной целью, оказывают модулирующее влияние на синтез кератина и кератинизацию (антибластомные препараты, антикоагулянты, тяжелые металлы, мышьяк и др.). Недостаток витамина А вызывает гиперкератоз. При этом одним из наиболее характерных изменений кожи при авитаминозе А является кератодермия, сопровождающаяся выраженной сухостью рогового слоя эпидермиса, его утолщением. На разгибательных поверхностях конечностей возникает также фолликулярный кератоз. Кожа приобретает сероватый оттенок. В процессах образования кератина принимает участие также и витамин С, недостаток которого приводит к гиперкератозу. К выраженному гиперкератозу приводит также недостаток никотиновой кислоты (витамина РР).

Формирование мощного барьерно-защитного слоя, каким является роговой слой, является важным, но не единственным механизмом реализации кератиноцитами своих защитных потенций. В настоящее время установлены и другие аспекты этих свойств. Так, твердо установлена фагоцитарная активность этих клеток. Стало известно, что кератиноциты могут фагоцитировать бледную спирохету. Эти клетки принимают также важное участие в реакциях специфического иммунитета.

Кератиноциты формируют основной дифферон эпидермиса кожи. Поэтому их доля участия в выполнении кожей барьерно-защитной функции является наиболее весомой. Эти клетки формируют мощный пласт, обладающий ярко выраженными пограничными и барьерно-механическими свойствами. Клетки пласта теснейшим образом связаны между собой, что является важным условием для пограничной функции. Вторым не менее важным свойством кератиноцитов является их способность к специфической дифференцировке, в ходе которой формируются мертвые, но весьма прочные и существующие достаточно длительное время роговые чешуйки, способные противостоять самым разнообразным вредным факторам внешней среды.

Эпидермис осуществляет реализацию самой важной функции кожи — формирование эффективных барьеров (механического, биохимического и иммунологического) между организмом и окружающей средой. Механический барьер, по мнению ряда авторов, представлен в основном корнеоцитами рогового слоя, которые служат

основной преградой на пути трансэпидермального проникновения химических веществ и микроорганизмов. Роговой слой способен противостоять значительным механическим нагрузкам. Многие авторы в своих работах приводят доказательства участия рогового слоя в регуляции выхода воды из организма, получившего название «трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ)».

ТЭПВ — это отношение измеренной скорости испарения воды с поверхности кожи к средней скорости испарения воды в норме. Увеличение ТЭПВ свидетельствует о повышении проницаемости эпидермиса для воды. Любое воздействие, вызывающее повреждение рогового слоя, приводит к неминусемому повышению ТЭПВ. Кроме этого, часто применяется метод измерения проводимости кожи, так как чем выше содержание воды в коже, тем лучше она проводит электрический ток. Еще один часто применяющийся метод — спектроскопия отраженного света, которая позволяет фиксировать изменения окраски кожи, свидетельствующие о расширении сосудов. Таким образом можно судить о начинающемся воспалении еще до появления клинических симптомов. Измеряют также набухание корнеоцитов, скорость сдвигания роговых чешуек (обычно подсчитывают количество чешуек, прилипающих к специальной адгезивной пленке), скорость обновления эпидермиса (используются радиоактивные метки) и т. д. И, конечно, незаменимыми инструментами в исследованиях кожи являются методы *in vitro*: иммунофлуоресцентный и биохимический анализы, с помощью которых идентифицированы различные типы липидов рогового слоя, рентгеноструктурный анализ и электронная микроскопия, позволяющие увидеть самые тонкие подробности строения кожи.

Кроме механизма биомеханической непроницаемости рогового слоя, влажность кожи поддерживают влагоудерживающие структуры.

Эпидермальные влагоудерживающие структуры кожи

1. Натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF) — это целый комплекс органических молекул на поверхности корнеоцитов, обладающий способностью связывать воду. К нему относятся свободные аминокислоты (40%); пироглутамат натрия (12%); мочевины (7%); аммиак, креатинин и др. органические соединения (17%); магний (1,5%); калий (4%); кальций (1,5%); натрий (5%); молочная и лимонная кислоты, ионы хлорида и фосфата (12%). Нарушение их баланса влечет за собой изменение состава NMF и, как следствие, неспособность кожи удерживать влагу. От количества влаги, связанной с NMF, зависит и эластичность рогового слоя. Основная часть NMF образуется при распаде филагрина (Рис. 2.13).

2. Эпидермальные межклеточные липиды (липидный барьер).

3. Кожное сало.

4. Кератин — конечный продукт жизнедеятельности эпидермиса - характеризуется стойкостью по отношению к механическим, физическим и химическим факторам. По мнению некоторых авторов, кератин, как все белки, является коллоидом — в воде набухает и связывает молекулы воды.

Роговой слой должен быть водонепроницаемым по двум причинам. Во-первых, в отличие от кожи водных животных, которая отделяет водную среду внутри организма от также водной внешней среды, кожа наземных животных, к которым относится и человек, разделяет две разные среды — водную и воздушную. Поэтому кожа наземных животных должна защищать их от обезвоживания. Во-вторых, так как высыхание прежде всего грозит самой коже, которая находится на границе двух сред, роговой слой в первую очередь защищает ее.

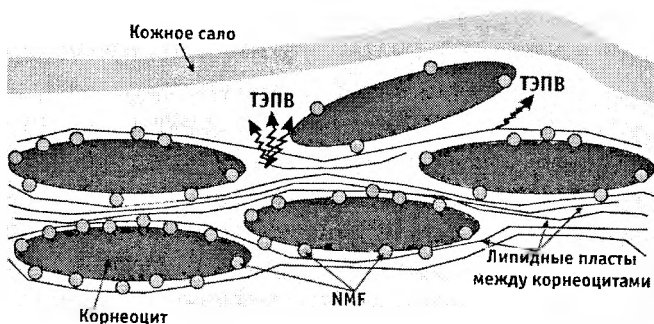


Рис. 2.13 Влагоудерживающие структуры рогового слоя
(по А.А. Марголиной и Е.И. Эрнандес)

Кожа представляет собой многоступенчатую систему защиты от обезвоживания. В создании водонепроницаемого слоя участвует и гиподерма, состоящая из жировой ткани, которая сберегает влагу, содержащуюся в тканях тела, и дерма, в которой находятся молекулы, способные впитывать влагу подобно губке. Далее вода почти беспрепятственно проходит через эпидермис до рогового слоя, который является последним барьером на пути испаряющейся влаги. В эпидермисе нет кровеносных сосудов, которые снабжали бы его влагой, поэтому его увлажненность зависит как от количества воды, поступающей из дермы, так и от скорости ее испарения через роговой слой. В самом роговом слое содержание воды очень низкое по сравнению с другими тканями — примерно 15%. При этом большая часть воды находится в кератиоцитах, в то время как в межклеточном пространстве, заполненном липидами, воды очень мало. Вода придает

корнеоцитам эластичность и пластичность. Если испарение воды через роговой слой прекращается (например, если на коже находится полиэтиленовая пленка), то наблюдается набухание корнеоцитов вследствие гипергидратации рогового слоя. Если же испарение воды через роговой слой по каким-то причинам повышается, то эпидермис и роговой слой обезвоживаются, что приводит к дряблости кожи и снижению ее пластичности.

Надежность барьера, защищающего организм от внешних воздействий - неперенное условие выживания. Наш кожный барьер должен быть как можно более прочным и плотным, особенно для воды (исключение составляет вода, необходимая для гидратации кератина в корнеоцитах), и его защитные свойства должны оставаться оптимальными даже при внезапном изменении внешних условий (например, температуры, pH, концентрации соли, относительной влажности и др.).

При нарушении одной или нескольких влагоудерживающих структур (дефицит компонентов, структурные изменения и т. д.) уровень воды в роговом слое падает. Происходит нарушение его структуры, что влечет за собой и нарушение барьерных свойств. Это означает, что роговой слой перестает быть непроницаемой преградой для воды и ее испарение усиливается. Через нарушенный барьер могут легче проникать микроорганизмы, химические факторы агрессии, которые дополнительно поддерживают раздражение и воспаление кожи.

Биохимический барьер (противомикробный, врожденный иммунитет) представлен липидами, кислотами, гидролизными ферментами, антимикробными пептидами. Иммунологический барьер представлен гуморальным и клеточным компонентами иммунной системы.

Таким образом, эпидермальный липидный барьер является частью биохимического барьера кожи. Формирование его осуществляется только у млекопитающих и явилось важнейшим эволюционным приобретением, обеспечивающим существование организма на суше.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЕДИНИЦЫ. ОБРАЗОВАНИЕ И СТРОЕНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ЛИПИДНОГО БАРЬЕРА

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЕДИНИЦЫ. Для того, чтобы лучше разобраться в образовании эпидермального липидного барьера, необходимо вначале рассмотреть строение и функции структурно-функциональных единиц эпидермиса – эпидермальных пролиферативных единиц (ЭПЕ).

Эпидермис млекопитающих организован в структурно-функциональные единицы, которые называются эпидермальными пролиферативными единицами (ЭПЕ) (Рис. 3.1). Они имеют форму вертикальной колонки. В состав этой колонки входят 6-12 полностью ороговевших клеток (роговых чешуек), расположенных строго друг над

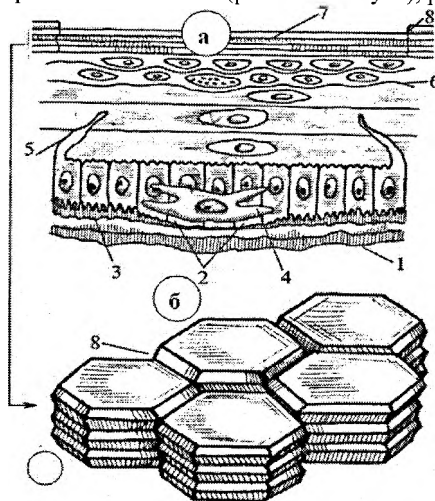


Рис. 3.1. Схема строения эпидермальной пролиферативной единицы
 а – общий вид: 1 – базальная мембрана; 2 – «гладкие» базальные кератиноциты, не имеющие цитоплазматических отростков на базальном полюсе (эпидермальные стволовые клетки); 3 – «зубчатые» базальные кератиноциты (полустовбовые клетки); 4 – клетка Лангерганса; 5 – шиповатый, 6 – зернистый, 7 – роговой слой эпидермиса; б – схема организации рогового слоя: 8 – специализированный контакт роговых чешуек – сквамосома

другом, две зернистые, одна шиповатая и 8-12 базальных клеток.

Роговые чешуйки имеют гексагональные очертания. Корнеоциты, находящиеся на поверхности ЭПЕ, имеют большую площадь, как и клетки зернистого и шиповатого слоев. Поэтому они покрывают 8-12 клеток базального слоя. В результате каждой чешуйке, находящейся на поверхности, соответствует своя ЭПЕ. ЭПЕ могут иметь столбчатую и нестолбчатую структуру в зависимости от функционального состояния эпидермиса. Кератиноциты и роговые чешуйки столбчатой ЭПЕ лишены десмосом. Их уплощенные горизонтальные поверхности, обращенные друг к другу, совершенно гладкие. Однако каждая чешуйка имеет по периметру электронноплотную зону, при помощи которой связывается с чешуйками соседних колонок. Эти зоны называются сквамосомами.

Сквамозы окружают каждую роговую чешуйку по периметру и связывают соседние колонки рогового слоя в единую систему. В столбчатой ЭПЕ расположение ее компонентов менее закономерное.

При этом роговые чешуйки связаны друг с другом десмосомами.

В центре ЭПЕ среди базальных кератиноцитов лежит клетка Лангерганса, регулирующая деление базальных кератиноцитов. Базальные кератиноциты, лежащие в центре ЭПЕ (3-4), делятся реже, чем кератиноциты периферических зон колонки. Из этих 3-4-х базальных кератиноцитов одна является стволовой, способной воссоздать структуру ЭПЕ. Эта клетка находится на дне эпидермальных углублений, содержит много меланина и не имеет выростов базальной поверхности плазмолеммы ("гладкие" клетки). Таким образом, стволовые клетки эпидермиса защищены как своим местоположением (находятся в эпидермисе наиболее глубоко), так и меланином.

Периферические базальные кератиноциты (транзитные делящиеся), имеют базальные цитоплазматические выросты ("зубчатые" клетки). По мере деления они имеют три возможности: возвращаться в пул стволовых клеток; оставаться транзитными делящимися; приступить к дифференцировке. Это основные клетки, обеспечивающие гомеостаз ЭПЕ.

Столбчатая организация ЭПЕ является наиболее экономной в структурном отношении и достаточно эффективной для защиты эпидермиса от высыхания, температуры и других факторов. При неблагоприятных воздействиях этого становится недостаточно, и в эпидермисе возрастают пролиферативные процессы, в результате чего он резко утолщается, теряет столбчатую организацию и приобретает выраженные барьерные свойства. Возвращение к столбчатой структуре происходит постепенно после снятия воздействия фактора. В процессе деятельности ЭПЕ происходит не только формирование эпидермиса с толщиной, адекватной действующей на него нагрузкой, но и формируется так называемый барьер проницаемости.

БАРЬЕР ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭПИДЕРМИСА.

В структуре барьера проницаемости эпидермиса для воды, аллергенов, инфекционных агентов и т.п. выделяют две основные части (слоя): клеточная оболочка корнеоцита и их липидная оболочка (см. рис. 2.11).

Клеточная оболочка роговой чешуйки — слой нерастворимых белков толщиной 15 нм на внутренней поверхности плазмолеммы. Оболочка образована поперечно связанными малыми белками, богатыми пролином (SPR—белки, *Small Proline Rich*), и крупными структурными белками - инволюкрином, лорикрином, перифиллином, периплакином, десмоплакином, энвоплакином, эпиплакином, элафином, цистатином (всего не менее 20 разных белков).

Инволюкрин образуется в кератиноцитах зернистого слоя по мере их дифференцировки. При формировании клеточной оболочки корнеоцита молекулы инволюкрина агрегируют друг с другом, а также связываются с кератином, лорикрином, десмоплакином, периплакином, энвоплакином, w-гидроксицерамидом. В образовании связей участвует трансглутаминаза.

Лорикрин - главный белковый компонент клеточной оболочки терминально дифференцированных эпидермальных клеток, составляет до 80% общей массы белков клеточной оболочки и характеризуется высоким содержанием глицина, серина и цистеина. Лорикрин и инволюкрин ковалентно связаны с плазмолеммой. Лорикрин образует поперечные связи другими молекулами лорикрина и SPR-белками. Образование всех связей опосредовано трансглутаминазой.

Хромосомная локализация гена лорикрина *LOR*- 1q21. В этой области расположены гены, кодирующие белки трёх семейств, участвующих в формировании клеточной оболочки. В первое семейство входят лорикрин, инволюкрин и SPR-белки. Вторая группа генов кодирует несколько членов семейства S100 малых Ca^{2+} -связывающих белков — кальциктин и лёгкую цепь кальпаина I. В состав третьей группы генов входят гены профилагрина (FLG) и трихогиалина (TCHN).

Мутации гена *LOR* - причина прогрессирующей симметричной эритrokerатодермии, а также синдрома Фогвинкеля, ассоциированного с ихтиозом. Дефектный лорикрин накапливается в клеточной оболочке в ходе терминальной дифференцировки кератиноцитов. Для синдрома характерны диффузные утолщения эпидермиса ладоней и подошв (ладонно-подошвенный гиперкератоз) с небольшими ячестыми вдавлениями и прогрессирующим образованием перетяжек на пальцах рук и ног и псевдоаньомом (спонтанной ампутацией пальцев). Классический тип синдрома Фогвинкеля (Vohwinkel), ассоциированный с глухотой, развивается при мутации гена *GJB2*, кодирующего коннексин 26.

Аньом (ainhum; синонимы: «айнгум», дактилолиз спонтанный) — редкая тропическая болезнь неизвестной этиологии, характеризующаяся дегенеративными изменениями V пальца одной или обеих стоп, реже — других пальцев стоп и кистей, приводящими к спонтанной ампутации пальца.

Периплакин (PPL) - белок в составе клеточной оболочки роговой чешуйки. Взаимодействует с белком перифиллином.

Перифиллин (PPHLN) участвует в дифференцировке кератиноцитов и формировании барьера проницаемости. В недифференцированных кератиноцитах экспрессируется в составе кариолеммы и ядерных гранул. В дифференцированных кератиноцитах локализован вместе с периплакином в клеточной оболочке и в областях межклеточных соединений.

Липидная оболочка роговой чешуйки имеет толщину 5 нм и представлена липидами, соединёнными с клеточной поверхностью эфирными связями. В роговой слой липиды поступают в составе пластинчатых телец и мембранных пузырьков из подлежащих слоёв, преимущественно из зернистого слоя. В этих же органеллах присутствуют гидролитические ферменты, расщепляющие липиды. Липидная оболочка, содержащая церамиды, холестерин и его эфиры, свободные жирные кислоты, заполняет предельно узкие пространства между роговыми чешуйками. Наиболее важный компонент липидной оболочки — ацилглицозилцерамид. Липидные оболочки корнеоцитов формируют липидный барьер эпидермиса.

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ЛИПИДНЫЙ БАРЬЕР. Эпидермальный барьер — это собирательное название, подчеркивающее одну из основных функций эпидермиса — создавать преграду на пути проникновения различных соединений, бактериальных и вирусных частиц в организм и из него.

История изучения кожного барьера насчитывает около 150 лет. В ней четко прослеживаются четыре этапа. Все началось с работ Hotalle и Duriau, опубликованных в середине 50-х гг. XIX века. В них было показано, что кожа состоит из нескольких слоев, имеющих разное строение и функции. Именно эти ученые впервые заявили о том, что эпидермис гораздо менее проницаем, чем дерма.

Нужно признать, что в те годы исследования кожи не были приоритетным направлением в медицине, поэтому работы велись не слишком интенсивно. В основном изучали возможность проникновения различных соединений через кожу. Выяснилось, что через эпидермис могут проходить жирорастворимые соединения и не проникают электролиты и другие водорастворимые вещества. Однако объяснения этому не находили.

20-е годы XX века были годами интенсивных электрофизиологических исследований. «Мода на электричество» не обошла стороной и тех, кто изучал кожу. Одним из первых исследователей в этой области был немецкий ученый Rein. Он связывал невозможность прохождения через кожу электролитов с ее электрофизиологическими свойствами.

И все же было совершенно непонятно, почему через роговой слой, состоящий из чешуек, между которыми имеются значительные промежутки, не может проникать вода и крупные молекулы.

Появившийся в конце 30-х гг. метод последовательного удаления рогового слоя с помощью липкой ленты (так называемый метод стриппинга) позволил вывести исследования на качественно новый уровень и локализовать зону основного барьера в пределах рогового слоя.

В начале 40-х гг. вопрос о том, что же следует считать основным барьером, оставался открытым. Выдвигались всевозможные гипотезы; в их числе были и те, в которых роль барьера приписывалась кожному салу, распределенному по всей поверхности кожи. Основным путем проникновения веществ в кожу считали железы. Так, в 1943 г. Rothmans установил, что сальные железы представляют собой важный путь пенетрации, через который в кожу проникают вещества липидной природы.

Эксперименты на изолированном эпидермисе и роговом слое, проведенные в конце 40-х гг., окончательно подтвердили невозможность проникновения воды через роговой слой. Через некоторое время эти выводы были подкреплены и экспериментами *in vivo* — основным барьером был признан роговой слой.

В 1964 г. Kligman высказал идею о том, что весь роговой слой, а не отдельную его часть, следует рассматривать как барьер. Эта пионерская гипотеза в течение последующих 10 лет вызвала жаркие споры, однако в конце 70-х гг. научная общественность окончательно признала ее верной.

В 80-е гг. усилия исследователей были направлены главным образом на выяснение роли каждого из липидных компонентов. В 1981 г. Elias опубликовал работу, в которой говорилось о влиянии отдельных липидов на проницаемость кожи. Особое внимание привлекли церамиды - липиды, встречающиеся в заметных количествах только в головном мозге и роговом слое. При этом в роговом слое церамиды являются основными компонентами: на их долю приходится практически половина всех липидов межклеточного вещества. В это же время была установлена важность незаменимых жирных кислот в поддержании барьерной функции рогового слоя. Были также обнаружены отличия липидного состава рогового слоя на разных уровнях. В 1986 г. Browser с соавт. первыми сообщили о наличии в нижних слоях рогового слоя упорядоченных липидных структур, имеющих ламеллярное строение.

Переход к следующему этапу, который длится до сих пор, произошел в конце 80-х — начале 90-х годов. Это было связано с разработкой и активным внедрением в экспериментальную медицину биофизических и биохимических методов исследования. Усовершенствование техники электронной микроскопии, хроматографии, спектроскопии, различные варианты иммунологического анализа позволили не только определить точный состав липидов рогового слоя, но и увидеть их. За последнее десятилетие XX века была установлена организация липидных структур рогового слоя, показана связь между различными кожными патологиями и нарушением состава липидов рогового слоя, возникла идея **энхансеров** (от англ. *enhancer* — усилитель, увеличитель) и трансдермальных носителей. Наличие этих препаратов способствует

глубокому проникновению определенных компонентов в кожу. Чаще всего роль энхансеров (трансдермальных переносчиков) играют различные липосомы. Сегодня липосомальный транспорт - самый популярный в косметологии.

Открытия, сделанные в эти годы, позволили исследователям осознанно подойти к разработке дерматологических и косметических препаратов, а врачам - к лечению многих кожных заболеваний.

В 1986 году L. Landmann предложил модель формирования липидного барьера рогового слоя млекопитающих (модель мембранного слияния). Эта модель подразумевает следующие стадии:

1. Формирование везикул, называемых пластинчатыми тельцами (ламеллярными гранулами), путем «отпочковывания» от транс-сети Гольджи в эпидермальных кератиноцитах.
2. Целенаправленное перемещение ламеллярных телец в цитоплазме клеток зернистого слоя от транс-сети Гольджи к апикальному полюсу клетки (т. е. к стороне, которая прилегает к роговому слою).
3. Соединение ламеллярных телец друг с другом и с плазматической мембраной клеток зернистого слоя на границе перехода зернистого слоя в роговой с экзоцитозом гранул.
4. В результате слияния дисков ламеллярных телец в межклеточном пространстве на границе зернистого и рогового слоев формируются непрерывные многослойные липидные пласты, которые плотно соединяются с плазмолеммами роговых чешуек (Рис. 3.2).
5. Однако существует и более рациональная и экономная альтернативная модель формирования липидного барьера, которая не предусматривает слияния мембран — модель мембранного фолдинга (сворачивания мембран). Дословно — модель свертывания/развертывания объемной мембранной структуры в плоские многослойные пласты. Согласно ей, межклеточные липиды рогового слоя, образующие однородную гелеобразную субстанцию в виде жидких кристаллов, стабилизированных холестерином, в определенных условиях могут трансформироваться в истинно кристаллическую структуру. (Рис. 3.3).
6. Отсутствие геометрических ограничений при анфолдинге мембран делает процесс формирования кожного барьера очень быстрым. Регуляторами этого процесса могут выступать асимметричные объекты, например белки, взаимодействующие с противоположными сторонами липидного бислоя.

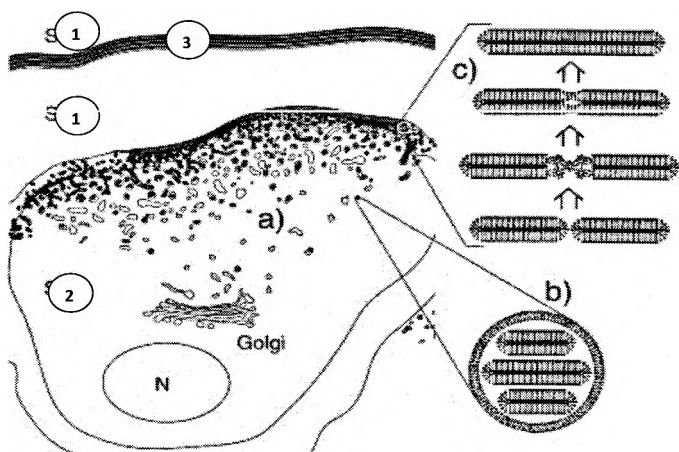


Рис.3.2. Модель Ландманна. Трансформация пластинчатых «плоских» тельц в межклеточных пластах с помощью процесса мембранного слияния (С). Пластинчатые тельца визуализируются как плоские однослойные липосомы (т.е. везикулы) (В, С), которые укладываются внутри дискретных ламеллярных тельц (В) перед экстрадированием в межклеточное пространство (3) в пограничной зоне между зернистым (2) и роговым слоями (1) (А). Необходимо обратить внимание на жидкокристаллический характер строения края пластинчатых тельц

На самом деле, динамичный процесс, превращающий объемную структуру (другие названия, которые часто используются в научной литературе — «кубическая», «трехмерная», «кулообразная», «гиперболическая») в плоскую («ламеллярную», «двухмерную») и наоборот, имеет место во многих биологических системах, таких, как, например, эндоплазматический ретикулум клеток и тилакоидные мембраны растительных хлоропластов. В поддержку модели мембранного фолдинга говорит недавно установленный факт существования протяженных внутриклеточных трубчато-сетчатых полых мембранных систем в апикальной области цитоплазмы клеток на границе гранулярного и рогового слоев. Было показано, что эта мембранная система состоит из расправленной сети, подобной транс-сети Гольджи. На границе гранулярного и рогового слоев она связана с многочисленными прилегающими ламеллярными тельцами и сотообразными структурами. Были установлены прямые связи мембран между самими ламеллярными тельцами, между транс-сетью Гольджи и ламеллярными тельцами и между глубокими впячиваниями в клетках гранулярного слоя и «оболочкой» прилегающих ламеллярных тельц.

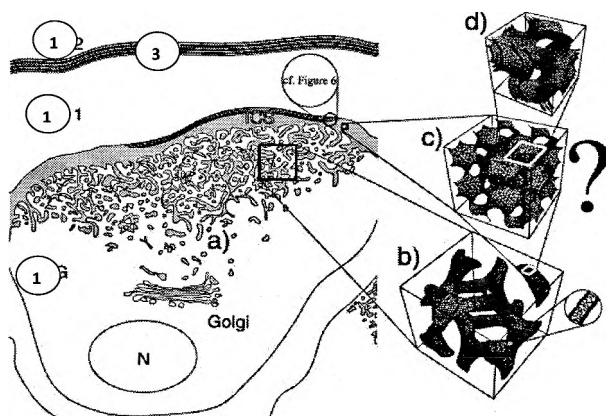


Рис. 3.3 Модель мембранного фолдинга (по L. Norlen). Формирование кожного барьера протекает путем непрерывного, высокодинамичного процесса образования неперекрывающихся складок единой объемной липидной структуры (а). Следует обратить внимание на то, что транс-сеть Гольджи и ламеллярные тельца клеток верхнего гранулярного слоя, а также многослойный липидный матрикс на границе между гранулярным и роговым слоями визуализированы как часть одной и той же непрерывной мембранной структуры. На основе полученных экспериментальных данных было высказано предположение, что эта структура может состоять из внешней мембраны, образующей складки и обладающей достаточно большим шагом решетки (>500 нм) (В), и внутренней мембраны, сильно искривленной, представляющей по сути переход между объемной (кубической) и плоской (ламеллярной) морфологией (с,д)

Предполагается, что ламеллярные тельца формируются путем отпочковывания от цистерн транс-сети Гольджи и что «глубокие впадины» в клетках на границе гранулярного и рогового слоев являются результатом слияния ламеллярных телец. Однако альтернативным объяснением может являться и такое: барьер формируется путем фолдинга/анфолдинга мембран без отпочковывания и слияния. Таким образом, транс-сеть Гольджи и ламеллярные тельца клеток верхнего гранулярного слоя, а также многослойный липидный матрикс на границе между гранулярным и роговым слоями могут представлять одну и ту же непрерывную мембранную структуру.

Принципиальное отличие модели мембранного фолдинга от модели Landmann, подразумевающей под собой длительный по времени, энергетически невыгодный процесс диффузии ламеллярных телец и

глубокие изменения мембранной морфологии, заключается в обосновании возможности быстрого, в течение миллисекунд, энергосберегающего перехода от объемной структуры к плоской, без расщепления или слияния мембран.

Главными преимуществами модели мембранного фолдинга по сравнению с моделью Ландманна являются следующие:

1) меньшие энергозатраты (поскольку нет существенных изменений структуры мембраны, которые происходят при их отпочковывании или слиянии);

2) сохранение целостности мембран (что помогает сохранить компартментализацию воды и обеспечивает непрерывность барьера);

3) жесткий контроль за процессом (термодинамика анфолдинга зависит от кривизны поверхности);

4) фолдинг мембран с образованием объемной структуры из плоской осуществляется в многочисленных биологических системах, что подтверждено экспериментально;

5) имеются экспериментальные доказательства существования трубчато-сетчатой мембранной системы на апикальной стороне кератиноцитов на границе гранулярного и рогового слоев;

6) объясняет разнообразие форм, числа, размеров и внешнего вида ламеллярных телец на электронных микрофотографиях;

7) частично объясняет гетерогенность углеводородных цепей эпидермальных липидов по длине необходимостью стабилизировать трехмерные гиперболические поверхности.

В настоящее время имеет место современная теория эпидермального барьера, основные положения которой следующие:

1. Основной барьерной структурой эпидермиса, от которой зависит его проницаемость, является роговой слой.

2. Имеется два основных пути проникновения веществ через кожу: трансэпидермальный (через роговой слой) и трансфолликулярный (через сальные железы и волосные фолликулы, связанные с салными железами).

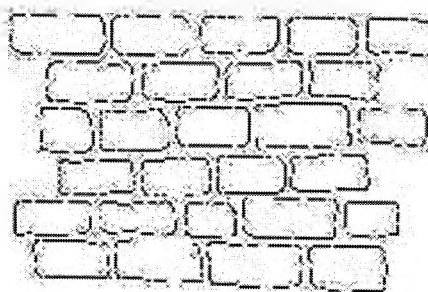
3. Межклеточные промежутки рогового слоя заполнены липидами.

4. Липиды рогового слоя организованы и формируют двухслойные пласты.

5. На барьерную функцию эпидермиса влияет не только своеобразное расположение липидов, заполняющих межклеточные промежутки, но и их количественный и качественный состав.

В литературных источниках не раз упоминается, что конструктивная организация рогового слоя напоминает «кирпичи и цементирующее вещество». Обогащенные белками корнеоциты представляют собой гидрофильные «кирпичи», в то время как липиды

межклеточного пространства – «цементирующий раствор» (гидрофобная часть) (Рис. 3.4).



**Рис. 3.4. Структура эпидермиса по принципу кирпичной стены.
По K. Freinkel**

Электронно-микроскопические исследования смогли доказать, что липиды образуют пластинчатые бислои в "широкий – узкий – широкий" – последовательности, с жидкой фазой (узкий), окруженной упорядоченно расположенными липидными структурами. Согласно данной модели, проникновение веществ через роговой слой должно происходить в жидкой фазе. Основываясь на этих данных, были разработаны теоретические модели конфигурации внеклеточного липидного матрикса. Модель Боустра (Bouwstra) показывает узкий бислой, как взаимосвязанные длинные цепи линолевой кислоты церамида 1 (церамид EOS), сложенные короткоцепочечные церамиды и холестерол, в то время как оба широких бислоя сформированы сложенными длинноцепочечными церамидами и холестеролом. Длинные цепи жирных кислот церамида1 пронизывают несколько липидных слоев, следовательно, они являются основным структурирующим компонентом. В этом контексте, обе двойные связи в ацильной боковой цепи церамида1, по-видимому, имеют особое значение (Рис. 3.5).

Липиды эпидермиса активно синтезируются в ходе терминальной дифференцировки кератиноцитов и входят в состав рогового слоя эпидермиса. Они формируют в нем так называемый барьер проницаемости эпидермиса (Рис. 3.6). Липиды этой фракции могут теряться только в процессе эксфолиации корнеоцитов. Химический анализ позволил выявить уникальность состава межклеточных липидов. Они очень сильно отличаются от липидов кожного сала. Хотя может сложиться мнение, что липиды сальных желез, «растекаясь» по поверхности кожи, попадают и в межклеточные промежутки, но многочисленные исследования показывают, что это не так, или липидный

состав рогового слоя разительно отличается от кожного сала как по происхождению, так и по составу.

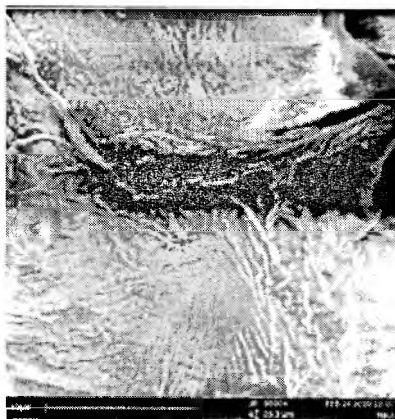


Рис. 3.5. 9500-кратное увеличение липидного бислоя кожного барьера (по Н.-U. Jabs)

При исследовании срезов кожи, окрашенных красителем жировой красный О, липиды выявляются как в эпидермисе, так и на его поверхности, причем отчетливо определяются две зоны их локализации. Первая зона окрашивается наиболее интенсивно и представлена пленкой липидов кожного сала (поверхностные липиды кожи, ПЛК), вторая – липидами рогового слоя. Вторая зона распространяется также на зернистый, шиповатый, а в некоторых случаях и базальный слой (Рис.3.7).

В литературе достаточно биохимических данных о липидном составе рогового слоя, но некоторые авторы используют для анализа лишь ограниченный спектр нейтральных и/или полярных липидов. Кроме того, во многих работах изучаются только поверхностные липиды кожи (продукты деятельности сальных желез) или межклеточные липиды эпидермиса.

Так, D. Thiboutot рассматривал липидный метаболизм только в сальных железах, которые выделяют на поверхность кожи различные классы липидов, в том числе сквален, воски эфиров и триглицериды. F. Wertz утверждал, что значительная часть антимикробных пептидов, таких как, В-дефензины и кателицидины, а также липиды кожи, производится как в эпидермисе, так и в себоцитах сальных желез. P. Elias рассматривал роль липидов в регуляции процесса кератинизации. Эпидермис – быстро регенерирующая, постоянно обновляющаяся ткань. Это, по его мнению, существенно, поскольку образование новых

кератиноцитов сбалансировано удалением с поверхности кожи корнеоцитов. При этом генетически обусловленный метаболизм липидов регулирует целостность и обновление эпидермиса в здоровой коже. М. Schmuth установил, что кожа в целом и эпидермис с сальными железами, в частности, — важные участники синтеза липидов и, следовательно, ядерные рецепторы гормонов, которые активируют синтез липидов, находятся в клетках кожи и регулируют широкий спектр ее функций.



Рис. 3.6. Распределение липидов эпидермиса (конфокальная микроскопия, окраска нильским красным, длина волны 510-550 нм, х630)
1 — ПЛК; 2 — межклеточные липиды; 3 — внутриклеточные липиды

Большинство жиров, содержащихся в эпидермисе, синтезируются в нем же. Единственным исключением могут быть некоторые жирные кислоты, которые поступают в кератиноциты из циркулирующей крови. Липиды синтезируются из продуктов катаболизма глюкозы, аминокислот и из циркулирующих жирных кислот. Липогенез продолжается во всех слоях эпидермиса, где липиды претерпевают значительные изменения во время дифференцировки клеток (Рис. 3.8). Изменения эпидермальных липидов в процессе кератинизации являются количественными и качественными. J. Кооупман был первым, кто доказал, что липидный состав эпидермиса изменяется в процессе дифференцировки. Автор отметил значительное сокращение фосфолипидов в роговом слое. J. Кооупман установил, что в эпидермисе свиней, который во многом похож на эпидермис человека, содержание липидов в клетках шиповатого слоя составляет 8 пг/клетка, в зернистом слое увеличивается до 47 пг/клетка и до 60 пг/клетка в роговом слое.

Это говорит о том, что липиды являются специфическим продуктом терминальной дифференцировки кератиноцитов

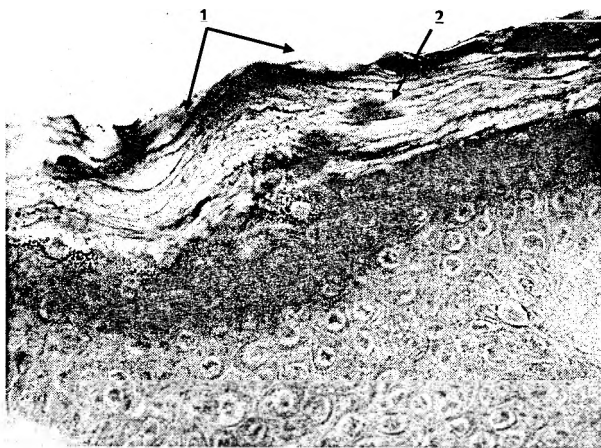


Рис. 3.7. Распределение липидов эпидермиса (окраска жировым красным О и гематоксилином, х630). 1 – ПЛК; 2 – эпидермальные липиды

В состав эпидермальных липидов входят: церамиды (сфинголипиды), холестерол, свободные жирные кислоты, фосфолипиды, холестеринсульфат и гликозилцерамиды. M. Lampe, D. Monger, M. Mao-Qiang в своих работах по изучению липидов рогового слоя разделили их на полярные (фосфолипиды и сульфат холестерина); нейтральные (свободные стеролы, свободные жирные кислоты, триглицериды и некоторые другие), которые составляют основную часть всех липидов рогового слоя; в отдельную группу были также выделены сфинголипиды.

Имеются единичные работы, посвященные исследованиям морфологических и гистохимических особенностей распределения липидов в эпидермисе. Среди них следует отметить работу G. Grubauer, в которой с помощью флуорохрома нильский красный были выявлены полярные и нейтральные липиды в коже мышей. Н.-М. Sheu, применяя красители жировой красной О и нильский красный для изучения поверхностных липидов кожи и липидов эпидермиса ладоней и подошв людей в возрасте 21-64 года, отметил окрашивание межклеточных зон рогового слоя. Р. Talreja в своей работе использовала для визуализации липидов рогового слоя аналогичные красители. При этом в исследовании была использована кожа людей в возрасте 60-75 лет трех топографических областей (спина, живот и бедро). Авторами были

получены данные по распределению в эпидермисе нейтральных и полярных липидов в зависимости от топографии.

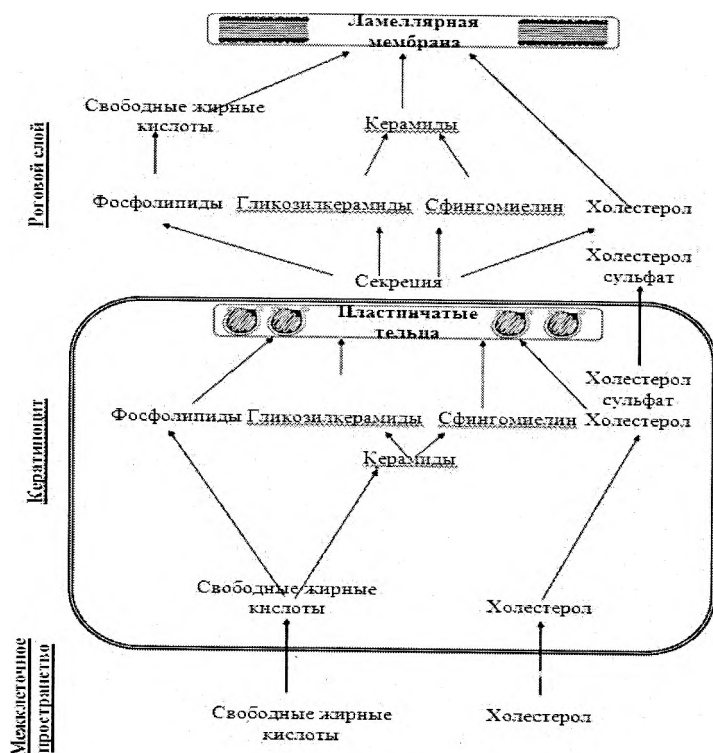


Рис.3.8. Схема синтеза липидов эпидермиса. По К. Feingold

Фосфолипиды представляют собой обширную группу соединений, отличающихся друг от друга строением, уровнем полярности, выполняемыми функциями. Это глицерофосфолипиды — лецитин (фосфатидилхолин), фосфатидилсерин, фосфатидилинозит и фосфатидилэтаноламин; сфингофосфолипиды (производные церамидов)

Все фосфолипиды — неотъемлемые компоненты клеточной мембраны, играющие значимую роль в процессах нормальной жизнедеятельности клетки. Они образуют стабильный бислой — непереносимое условие нормального функционирования клеток в целом и белковых структур в частности. Фосфолипиды регулируют процессы дифференцировки, созревания и программируемой смерти клеток. Они

поддерживают оптимальную активность некоторых ферментов, формируя для них необходимый «микроклимат», являются «якорями» для многих соединений на поверхности клетки т.д.

Фосфолипиды представляют собой производные фосфатидной кислоты, к гидроксилу фосфорной кислоты которой сложноэфирной связью присоединен радикал (серин, холин, глицерин, инозитол и пр.) и два ацильных остатка жирных кислот, содержащих от 12 до 18 атомов углерода (как правило, четное количество).

Все фосфолипиды построены по единому плану, и их молекулы стерически хорошо соответствуют друг другу. В то же время, огромное разнообразие фосфолипидов обеспечивается различием жирных кислот, которые входят в состав их молекул.

Все фосфолипиды — выраженные амфифилы. Уже при низких концентрациях и при комнатной температуре они образуют упорядоченные структуры, сливающиеся при повышении концентрации в однослойные или многослойные агрегаты, называемые липосомами. Форма и размеры образуемых структур зависят от многих факторов: жирнокислотного состава фосфолипидов; длины ацильной цепи жирной кислоты (С- части); степени ненасыщенности ацильной цепи (количество двойных связей); от структуры полярной части молекул фосфолипида (холин, серин, инозитол и пр.)

Глиерофосфолипиды эпидермиса представлены в основном фосфатидилхолином. Нарушение баланса фосфатидилхолина (в частности, его недостаточность) приводит к некрозу (непрограммируемая клеточная смерть) или апоптозу (программируемая клеточная смерть). В корнеотерапии отдельно выделяют две разновидности фосфатидилхолина.

1. Фосфатидилхолин, имеющий ненасыщенную линолевую кислоту в качестве одной из ацильных цепей. Температура его перехода около 0° Цельсия. Она обладает свойством возмущения бислоя мембран, не только рогового слоя, но и других его слоев.

2. Гидрированный (гидрогенизированный, «Н») фосфатидилхолин, отличающийся устойчивостью к окислению, в котором все ацильные цепи - насыщенные кислоты (как правило пальмитиновая и стеариновая). Его главное отличие от нативного фосфатидилхолина в том, что он в водных растворах образует слоистые структуры, имеющие сходство с барьером проницаемости рогового слоя.

Гидрированный фосфатидилхолин обладает выраженной гидрофильностью. Одна молекула гидрированного фосфатидилхолина способна связать 20 молекул воды и «пронести» эту воду на себе в более глубокие слои эпидермиса — оказывая прямое увлажняющее действие.

Концентрация фосфолипидов в роговом слое уменьшается по направлению к поверхности, тогда как содержание нейтральных липидов и керамидов, напротив, повышается. Максимум концентрации

сульфата холестерина определяется в основании рогового слоя и постепенно снижается к поверхности эпидермиса. В процессе кератинизации происходят выраженные изменения в морфологии и гистохимии межклеточного вещества с одновременными глубокими изменениями липидного состава зернистого и рогового слоев. В зернистом слое количество нейтральных и полярных липидов приблизительно одинаково. Пластинчатые тельца содержат гликофинголипиды, но мало фосфолипидов. В роговом слое обнаруживаются в основном нейтральные липиды, которые располагаются преимущественно в области клеточных мембран.

Фосфолипиды определяются в зернистом и базальном слоях эпидермиса. Это объясняется тем, что они входят в состав мембран живых клеток, а в роговом слое находятся только мертвые корнеоциты. Повышение содержания фосфолипидов в роговом слое может служить показателем нарушения процесса кератинизации и свидетельствует о том, что клетки не успевают трансформироваться в зрелые корнеоциты. Постепенное исчезновение из плазмолеммы фосфолипидов в процессе кератинизации клеток связано с действием эпидермальных фосфолипаз.

Основным компонентом липидного матрикса являются **церамиды**. Молекула церамида состоит из двух углеводородных цепей: более короткая цепь представлена аминоспиртом (обычно сфингозином или фитофингозином длиной в 18 углеродных атомов), более длинная — это насыщенная жирнокислотная цепь (как правило, C_{24-28}). Обе части церамида могут располагаться в одном направлении — конформация шпильки (hairpin conformation) — или в разных — скошенная конформация (splayed chain conformation). В первом случае церамиды формируют классическую мембрану, состоящую из двух слоев (липидный бислой), между которыми имеется прослойка воды. Во втором случае части одной молекулы входят в разные слои, между которыми вода отсутствует (в этом случае липидная структура отличается от структуры двухслойной мембраны). В липидном матриксе рогового слоя, вероятно, представлена комбинация обеих конфигураций. По крайней мере, такой вывод согласуется с тем, что воды в роговом слое очень мало.

Церамид, внутриклеточный липидный медиатор, вовлечен в различные клеточные реакции, действуя как автономный внутриклеточный эффектор в регуляции клеточного цикла, дифференцировки, старения и апоптоза, а также, изменяя мембранные свойства, способствует блоку и взаимодействиям различных сигнальных молекул трансдукции. Церамид преобразует сигналы, опосредуя дифференцировку, рост, остановку роста, апоптоз, биосинтез цитокинов и их секрецию. Церамид — важный вторичный посредник в различных реакциях стресса и механизмах роста. Фосфорилирование церамида гидролизом сфингомиелина или de novo синтезом происходит в ответ на

многие индукторы роста, такие, как ФНО α , γ -интерферон, 1 α ,25-дегидровитамин D3, интерлейкин 1, ультрафиолетовые лучи, высокая температура, химиотерапевтические средства, Fas-антиген и фактор роста нервов.

Церамид как структурно простая молекула способна быть посредником очень многих различных, иногда парадоксальных физиологических реакций - от пролиферации клетки и дифференцировки до торможения роста и апоптоза. Специфичность клеточных реакций на церамид зависит от факторов, включающих природу стимула, ко-стимулирующие сигналы и тип вовлеченной клетки. Церамид-опосредованные сигнальные события были идентифицированы во многих клетках, включая иммунную систему, и являются неотъемлемой частью оптимального функционирования иммунной системы.

Исходя из данных кристаллографических экспериментов, сегодня принято считать, что при физиологических условиях чистые церамиды могут образовывать гексагональную или орторомбическую упаковку. В первом случае липидные хвосты более подвижны и могут совершать вращательные и колебательные движения вокруг своей оси. Участки липидного матрикса, в которых церамиды имеют гексагональную или орторомбическую упаковку, называют *кристаллической «гелевой» фазой*.

Бета-глюкоцереброзидаза (известная, как гликозилцерамидаза) генерирует 9 разновидностей церамидов рогового слоя из гликозилцерамидов, а кислая сфингомиелиназа генерирует только 2 церамида из сфингомиелина. Поперечное соединение омега-гидроксицерамидов с ороговевающей оболочкой, в частности, с инволюкрином, осуществляет триглицераза 1. Отмечается также, что церамид-основанные мембранные бислои промежутков рогового слоя, как и их фосфолипид-основанные копии, показали способность включать неполярные триацилглицериды (Рис. 3.9).

Гликозилцерамиды синтезируются кератиноцитами и определяются в межклеточном пространстве на границе рогового и зернистого слоев, где и превращаются в церамиды. В роговом слое гликозилцерамиды отсутствуют, однако существует и иная точка зрения, что они выполняют роль молекулярной «заклепки» между роговыми чешуйками.

Важным компонентом межклеточного матрикса рогового слоя является **холестерол**, который встраивается между углеводородными цепями, нарушает их строгую упаковку и ограничивает (или полностью исключает) движение. В межклеточном липидном матриксе рогового слоя содержание холестерина может достигать 30 мол.% (40-45 мол. %, учитывая эфиры холестерина). Холестерол распределен не совсем равномерно - есть участки, где его содержание может быть и меньше.

гипотезой строения липидного барьера являлась доменно-мозаичная гипотеза, которая признавала существование разделения фаз между кристаллическими и гелевыми доменами. Новая гипотеза строения липидного матрикса получила название модели однородной гелевой фазы. Согласно этой модели межклеточный матрикс может существовать как единая гелевая фаза, характеризующаяся гетерогенностью липидного состава и стабилизированная холестерином. В этом матриксе жидкокристаллическая фаза при определенных условиях может переходить в истинную кристаллическую упаковку углеводородных цепей, особенно в местах, где содержится мало холестерина. С биологической точки зрения единая и однородная структура в виде геля может быть идеальным барьером по отношению к окружающей среде, поскольку она, во-первых, плохо проницаема (благодаря плотной упаковке насыщенных длинных цепей); во-вторых, механически устойчива (вследствие пластичности и возможности движения насыщенных длинных цепей в кристаллической фазе); в-третьих, имеет малую тенденцию к фазовым переходам и образованию пор.

Для поддержания проницаемости кожного барьера кератиноцитам необходимо большое количество холестерина. ABCA1 – мембранный транспортный белок, ответственный как за приток холестерина, так и за регулирование его уровня в клетках. Исследования показали, что ABCA1 экспрессирован в культуре кератиноцитов человека и в эпидермисе мыши. Экспрессия ABCA1 в культуре кератиноцитов усиливается за счет активации нескольких рецепторов: X-рецептора печени, рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- α , PPAR- ss/δ) и ретиноидного X-рецептора. Таким образом, в регулировании уровня холестерина, необходимого для осуществления функции проницаемости кожного барьера, участвуют ABCA1, X-рецептор печени и рецепторы PPAR. Транспорт и метаболизм жирных кислот в клетке регулируются белками, связанными с жирными кислотами.

При окраске флуорохромом Филиппин свободный холестерол выявляется как составной компонент клеточной оболочки клеток зернистого, шиповатого и базального слоев в виде однородного равномерного свечения яркого серебристо-голубого цвета (Рис. 3.10).

Нормальная работа барьера проницаемости основана на плотной многослойной структуре рогового слоя, где слои прочно сцеплены между собой и не пропускают гидрофильные вещества. В связи с этим ясно, что целостность рогового слоя и качество «сцепки» (когезия) крайне важны для оптимальной работы барьера, но важным процессом является также и постоянное слущивание верхнего слоя корнеоцитов (десквамация), которое не дает роговому слою бесконтрольно

утолщаться. Сцепление корнеоцитов реализуется за счет наличия корнеодесмосом, прочно скрепляющих вместе соседние клетки.

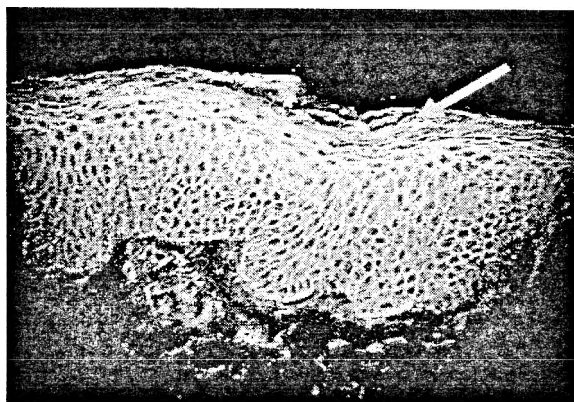


Рис.3.10. Распределение свободного холестерина (окраска филипином, длина волны 330-385 нм. x400)

Деградация корнеодесмосом управляется рядом факторов, однако низкие концентрации **сульфата холестерина** — основного ингибитора сериновых протеаз — приводит к увеличению их активности и более активной деградации межклеточных «сшивок».

Сульфат холестерина синтезируется в кератиноцитах при участии фермента холестеринсульфотрансферазы. Активность этого фермента возрастает по мере дифференцировки кератиноцитов, однако в роговом слое сульфат холестерина расщепляется сульфатазой стероидов, и способность ингибировать сериновые протеазы утрачивается. Исключение составляют некоторые формы ихтиоза, где генетическое нарушение структуры сульфатазы стероидов не позволяет расщеплять сульфат холестерина, в результате активность сериновых протеиназ снижается и корнеодесмосомы не деградируют. Это приводит к нарушению слущивания роговых клеток эпидермиса, и роговой слой утолщается, приводя к ихтиозу.

Обычно высшие **жирные кислоты** входят в состав липидов в виде сложных и простых эфиров или амидов (Рис. 3.11). Из природных источников выделено более 200 жирных кислот, которые различаются числом атомов углерода в цепи, степенью ненасыщенности, характером расположения двойных связей в молекуле кислоты, наличием гидро-кето- и оксогрупп. Оксикислоты (гидроксикарбоновые кислоты, гидроксикислоты), содержат в молекуле карбоксильную и гидроксильную группы.

Одним из наиболее важных признаков, по которому делят жирные кислоты на более мелкие группы, является степень ненасыщенности кислоты. Жирные кислоты, не содержащие двойных или тройных связей, называют насыщенными. Насыщенные ЖК, выделенные из природных источников, чаще всего имеют неразветвленную углеродную цепь и содержат четное число атомов углерода. Однако встречаются насыщенные ЖК с разветвленной углеродной цепью (чаще всего в бактериальных липидах, в липидах животного происхождения — редко; моноразветвленные насыщенные ЖК делятся на изоокислоты, с разветвлением на конце, и антеизоокислоты), а также с циклической группировкой — циклопропановой или циклопропеновой. Насыщенные ЖК с нечетным числом атомов углерода встречаются редко и в незначительном количестве.

Ненасыщенные жирные кислоты разделяют на мононенасыщенные (имеющие одну двойную связь) и полиненасыщенные, или полиеновые (имеющие две и более двойных связей).

Ограничивающие скорость синтеза ферменты — ацетил-СоА карбоксилаза и синтаза жирной кислоты — присутствуют в эпидермисе в значительной мере автономно (Рис. 3.12).

Насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты, в отличие от диненасыщенных и полиненасыщенных кислот, синтезируются в эпидермисе. Эссенциальные ω -6-ненасыщенные кислоты могут поступать в организм с пищей, в последующем попадая в кровоток, но могут вводиться в организм и при местной терапии. Неэссенциальная мононенасыщенная жирная кислота — олеиновая — представляет собой ω -9 жирную кислоту. Линолевая кислота — наиболее важная двойная ненасыщенная жирная кислота — является ω -6 кислотой. Большое значение имеет также и α -линолевая кислота (ω -3). Изменения кожи, обусловленные дефицитом ω -3 жирных кислот, на данный момент изучены недостаточно. Предполагается, что эти жирные кислоты необходимы для разрешения воспалительного процесса.

Линолевая кислота входит в состав фосфолипидов, глюкозилцерамидов, церамида 1, церамида 4 и церамида 9.17. Предполагается, что метаболит линолевой кислоты — γ -линолевая кислота — играет важную роль при атопической экземе.

Олеиновая и пальмитоолеиновая кислота весьма распространены в природе, а кроме того, могут быть легко синтезированы в организме из стеариновой и пальмитиновой кислот. Линолевая (C18:2, n-6) и альфа-линоленовая (C18:3, n-3) кислоты относятся к незаменимым и должны обязательно присутствовать в рационе человека.

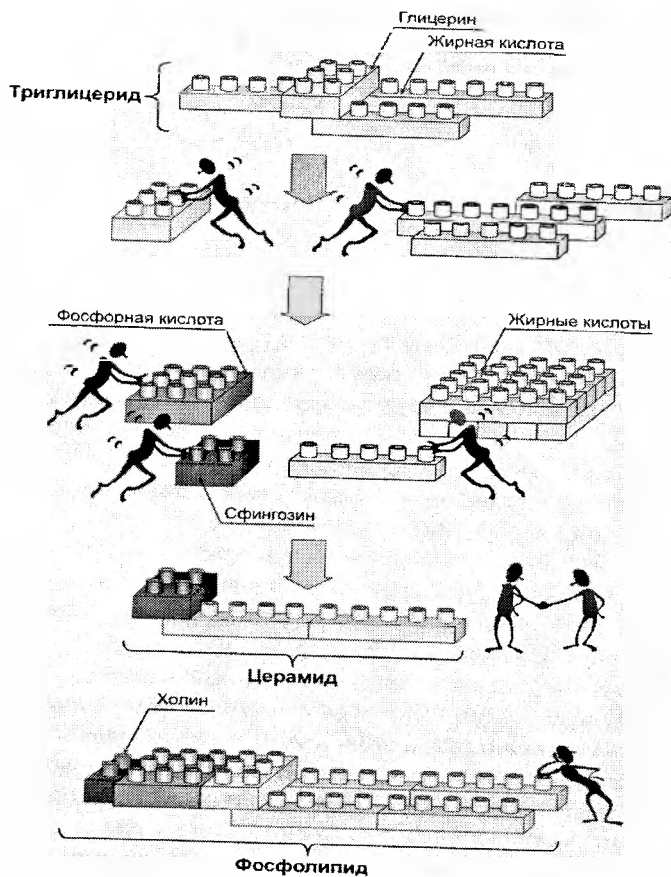


Рис. 3.11. Жирные кислоты – строительный материал при синтезе керамидов и фосфолипидов в эпидермисе (по А.А. Марголиной и Е.И. Эрнандес)

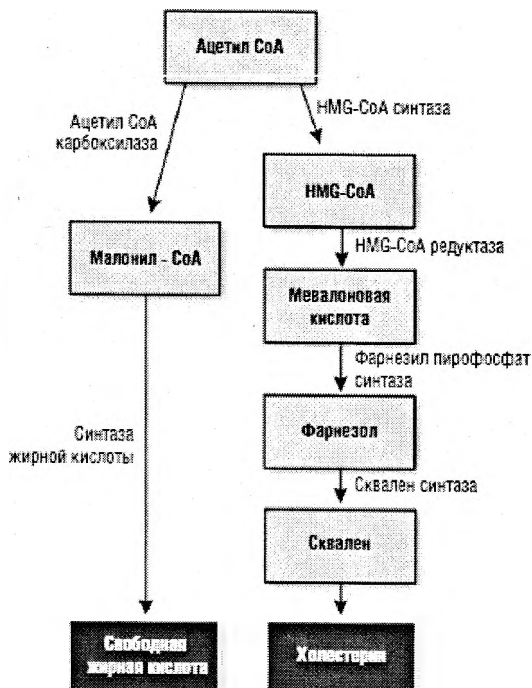


Рис. 3.12. Механизм и основные ферменты синтеза свободных жирных кислот и холестерина рогового слоя (по Т. Фицпатрику). СоА= Коэнзим А; HMG-СоА = Гидроксиметилглутарил СоА

Значение омега-6 и омега-3-жирных кислот настолько велико, что линолевую и α -линоленовую кислоты иногда называют витамином F. Еще в 30-е годы было известно, что недостаток витамина F приводит к покраснению, сухости и шелушению кожи. Тогда же было высказано предположение, что авитаминоз F играет ведущую роль в патогенезе экземы, псориаза и атопического дерматита. С тех пор интерес к незаменимым жирным кислотам серий омега-3 и омега-6 не угасал. Одно время внимание исследователей сконцентрировалось на омега-6 кислотах, главным образом, на гамма-линоленовой кислоте (ГЛК). Интерес к омега-3 кислотам возродился лишь в последние годы, когда были открыты противовоспалительные и иммунорегуляторные свойства масел, богатых омега-3 кислотами (рыбий жир, льняное и рапсовое масло).

В метаболизме незаменимых жирных кислот в организме участвуют одни и те же ферменты. Таким образом, между омега-3 и

омега-6 семействами существует конкуренция. Важнейшими представителями омега-6 серии являются гамма-линоленовая (ГЛК) и арахидоновая кислоты, а омега-3 серии — эйкозапентеновая кислота (ЭПК) и докозагексеновая (ДГК) кислота.

Гамма-линоленовая кислота (ГЛК) синтезируется в организме из линолевой кислоты. Реакция катализируется ферментом 6-десатуразой. Вслед за десатурацией (прибавление одной двойной связи) происходит элонгация (добавление двух атомов углерода), и ГЛК превращается в дигомогаммалиноленовую кислоту (ДГЛК). Стадия десатурации — медленная, а элонгации — быстрая. С этим связано низкое содержание ГЛК в тканях организма. ДГЛК может встраиваться в фосфолипиды клеточных мембран, а может превращаться в арахидоновую кислоту под воздействием фермента 5-десатуразы. Дигомогаммалиноленовая кислота служит предшественником простагландинов PGE1, а метаболитами арахидоновой кислоты является целый каскад простагландинов (PGE2, PGF2, PGD2), тромбоксанов, лейкотриенов и прочих медиаторов иммунной системы.

Простагландины — это гормоноподобные вещества, обладающие высокой и разнообразной биологической активностью. В частности, реакции местного иммунитета почти полностью находятся под контролем простагландинов. Простагландин PGE1, синтезированные из ДГЛК, регулирует высвобождение гистамина, уменьшает боль и воспаление.

Можно сказать, что PGE1 — это настоящий дирижер воспалительного процесса, который сначала стимулирует клетки иммунной системы, а затем дает им отбой. При недостатке этого простагландина повышается риск развития аллергических и воспалительных реакций, нарушается местный иммунитет.

Противовоспалительными свойствами обладают также эйкозаноиды, полученные из ЭПК и ДГК кислот — представителей омега-3 серии⁷. Напротив, большая часть производных арахидоновой кислоты усиливает воспаление и участвует в развитии аллергических и аутоиммунных заболеваний. Все простагландины — короткодействующие вещества. Они быстро разрушаются и не накапливаются в организме. Однако, когда в фосфолипидях клеточных мембран содержатся все кислоты-предшественники, простагландины образуются в коже по мере необходимости.

Чаще всего, о дефиците арахидоновой кислоты говорить не приходится, так как ее довольно много в животных тканях, и при нормальном смешанном питании она в достаточном количестве поступает в организм. В низких концентрациях метаболиты арахидоновой кислоты запускают физиологические иммунные реакции, а в высоких — патологические. Поэтому перепроизводство арахидоновой кислоты в коже может быть опаснее, чем ее недостаток.

Содержание арахидоновой кислоты зависит от наличия омега-3 кислот, которые конкурируют с ней за фермент 5-десатуразу. Однако в питании современного человека соотношение омега-6/омега-3 составляет в среднем 20:1, что практически исключает возможность подобной конкуренции.

В настоящее время врачи рекомендуют поддерживать соотношение между омега-6 и омега-3 кислотами в диапазоне 4:1–1:1, для того, чтобы уменьшить риск возникновения аллергических и аутоиммунных заболеваний, связанных с избытком арахидоновой кислоты.

Что касается ДГЛК, то здесь ситуация совершенно иная. Существует ряд заболеваний, при которых активность фермента 6-десатуразы снижается. В результате блокируется синтез гамма-линоленовой кислоты и, соответственно, дигомогаммалиноленовой. Это приводит к уменьшению биосинтеза PGE1, и в реакциях местного иммунитета начинают преобладать метаболиты арахидоновой кислоты.

Концентрацию ДГЛК в коже можно восстановить, применяя масла, в которых помимо линолевой содержится и γ -линоленовая кислота. Это масло энотеры (10% ГЛК), бурачника (24% ГЛК) и семян черной смородины (18% ГЛК). В коже ГЛК быстро превращается в ДГЛК, которая встраивается в фосфолипиды мембран кератиноцитов и обеспечивает необходимый уровень PGE1. Возникает вопрос, может ли косметика, содержащая ГЛК, повышать концентрацию арахидоновой кислоты? Ответить на этот вопрос не так легко, так как до сих пор нет полной ясности в том, насколько активно протекает в коже метаболизм омега-6 кислот.

Одно время считалось, что ферменты 5- и 6-десатуразы в коже отсутствуют. Затем десатуразная активность была обнаружена в культуре дермальных фибробластов и кератиноцитов. В настоящее время наличие мембраносвязанных десатураз в фибробластах кожи подтверждено многими исследователями. Тем не менее, десатуразная активность кожи в условиях *in vivo* пока не зафиксирована. Одно из возможных объяснений — это то, что она может быть легко заблокирована целым рядом факторов, среди которых на первом месте — нарушение подвижности клеточных мембран, вызванное избытком насыщенного или гидрогенизированного жира.

Полиненасыщенные жирные кислоты необходимы не только для синтеза простагландинов. Как мы уже говорили, они обеспечивают прочность липидного щита нашей кожи. Длинные цепи полиненасыщенных жирных кислот сшивают межклеточные мембраны рогового слоя, и без них липидные пласты буквально разваливаются на куски. В результате кожа становится сухой, теряет способность сохранять влагу, начинает сильно шелушиться. Учитывая, что дефицит полиненасыщенных жирных кислот вызывает нарушение обмена

простагландинов, приводя к развитию воспалительных и аллергических процессов, приходится признать, что любые липиды, нанесенные извне (в том числе в составе косметических средств), могут сильно повлиять на состояние кожи.

В постнатальном онтогенезе происходят изменения липидного барьера эпидермиса. У младенцев эпидермальный барьер еще продолжает развиваться. Он является более проницаемым, чем у взрослых людей, и больше реагирует на окружающую среду в течение первого года жизни. Информация о гистохимическом распределении липидов в эпидермисе новорожденных в литературе отсутствует. Общее содержание липидов кожи человека уменьшается с возрастом. Обнаружено снижение их содержания в коже лица, рук и ног у пожилых людей. В роговом слое кожи людей в возрасте до 50-55 лет содержание липидов значительно, а в старческом возрасте наблюдается постепенное уменьшение выявляемых жиров в эпидермисе. В то же время количество нейтральных липидов в коже пожилых и стариков увеличивается, что, вероятно, связано с нарушением процессов десквамации корнеоцитов эпидермиса и уменьшением потерь кератиноцитов на поверхности, а также снижением секреторной активности сальных желез и соответственно компенсаторным увеличением активности синтеза межклеточных липидов.

По содержанию липидов эпидермиса анатомические участки могут быть ранжированы в следующем порядке в зависимости от увеличения толщины рогового слоя и уменьшения проницаемости кожи: грудь, мошонка, живот, голова, предплечье, стопа и ладонь.

Содержание эпидермальных липидов существенно изменяется при кожной патологии. Увеличивается количество свободного и общего холестерина как в экстрактах с поверхности псориазных бляшек, так и в неповрежденной коже. Вместе с тем, количество его в мембранах кератиноцитов у таких пациентов значительно ниже, чем у здоровых доноров. Более высокое его содержание наблюдается в неповрежденной коже по сравнению с поврежденной, а также при более остром течении заболевания и на ранних сроках от начала обострения.

Транспорт липидов. Для поддержания проницаемости кожного барьера кератиноцитам необходимо большое количество холестерина. ABCA1 – мембранный транспортный белок, ответственный как за приток холестерина, так и за регулирование его уровня в клетках. Исследования показали, что ABCA1 экспрессирован в культуре кератиноцитов человека и в эпидермисе мыши. Экспрессия ABCA1 в культуре кератиноцитов усиливается за счет активации нескольких рецепторов: X-рецептора печени, рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, – (PPAR)- α , PPAR- α / δ и ретиноидного X-рецептора. Таким образом, в регулировании уровня холестерина, необходимого для осуществления функции проницаемости кожного

барьера, участвуют ABCA1, X-рецептор печени и рецепторы PPAR. Транспорт и метаболизм жирных кислот в клетке регулируются белками, связанными с жирными кислотами.

МОДЕЛИ СТРОЕНИЯ ЛИПИДНОГО БАРЬЕРА. Эпидермальные липиды формируют в роговом слое упорядоченные структуры. Способность полярных липидов образовывать в водной среде везикулы и мембраны хорошо известна. Для молекулы, одна из частей которой гидрофобна, энергетически выгодно прятать эту гидрофобную часть от воды. Поэтому в воде полярные липиды ведут себя как стадо буйволов при виде хищника, когда все как один встают таким образом, чтобы только головы, защищенные рогами, были выставлены навстречу опасности. Полярные молекулы располагаются так, чтобы гидрофобные хвосты были спрятаны, а с водой контактировали только гидрофильные головки. Если молекул мало, они образуют замкнутую везикулу, а если много - двухслойные и многослойные пласты, гидрофильные снаружи и гидрофобные внутри. Мембраной называется плоская структура, образованная полярными липидами. Однако не все мембраны могут служить водонепроницаемым барьером. Например, мембраны живых клеток, состоящие из фосфолипидов, которые предназначены для разделения внутренней водной среды клетки и водной же внутренней среды организма, не могут быть защитой от обезвоживания. Поэтому надежность защиты кожи от обезвоживания определяется не самим наличием мембран, а их липидным составом и тем, какие структуры из этих липидов построены.

Предположение о существовании упорядоченных структур в эпидермисе оказалось совершенно верным и позже было подтверждено с помощью электронной микроскопии. Следующим этапом исследований стало выяснение точного расположения липидов, их роли, а также влияния на них различных факторов. Было обнаружено, что в липидном матриксе присутствуют как структурированные участки (где существует вполне определенная «упаковка» молекул — гексагональная или орторомбическая; благодаря сходству этой «упаковки» с кристаллической решеткой ее стали называть «кристаллической фазой»), так и неструктурированные участки (или жидкокристаллическая фаза). Таким образом, прежняя модель рогового слоя (*brick and mortar*) претерпела дальнейшие усложнения и превратилась в *доменно-мозаичную модель*, которую сейчас признают большинство ученых. Недавно появились альтернативные модели строения липидного барьера. Здесь они не рассматриваются, так как с точки зрения практической дерматологии они ничего принципиально не меняют.

Инновационная модель рогового слоя Л. Норлена. Л. Норлен изучил молекулярную конфигурацию липидов рогового слоя с

использованием инновационных крио-электронных микроскопических исследований. Данная технология использует различные плотности электронов в биологическом материале и, следовательно, индуцированные интерференционные эффекты для отображения мембранных структур. Исследование показывает, что кожный барьер человека характеризуется асимметричными бислоями липидов. По сравнению с моделью мембраны, была предложена двухслойная структура, которая состоит из комплексов вытянутых в цепочку керамидов, к функциональным группам которых прикреплены молекулы холестерина (Рис. 3.13).

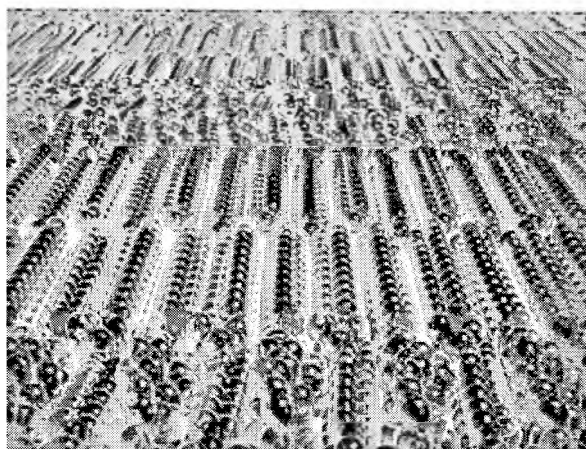


Рис. 3.13. Схема инновационной модели рогового слоя Л. Норлена (пояснения в тексте)

Эта липидная структура кожного барьера образует пластинчатый бислой. Конфигурация липидов устанавливается при биохимических процессах в водных условиях. Липиды выделяются из пластинчатых тел в межклеточное пространство, и через дегликозилирование и гидратацию гликозильных керамидов формируется липидный матрикс кожного барьера. Посредством гидратации конформация керамидов изменяется от сложенного в растянутый вид. Ликвидация остатков сахара поддерживает эти структурные изменения. В то время, как гликозильные керамиды, связывающие 5-10 молекул воды только на 1 молекулу липида, медленно изменяют свою конформацию, флип-флоп-движение керамидов, связывающих только 0-1 молекулы воды, происходит значительно быстрее.

Благодаря такой специфической конфигурации липидов формируется оптимально упакованная структура бислоя. Физиологическим следствием этого является липидный матрикс, который почти непроницаем для воды. Кроме того, этот защитный слой

не чувствителен к потенциальному обезвоживанию и избыточному увлажнению, так как между слоями липидов нет обменной воды.

Структура липидной матрицы позволяет корнеоцитам перемещаться в барьерном слое, что объясняет эластичность рогового слоя. Между различными липидными слоями существуют только углеводородные цепи, которые позволяют горизонтальное смещение слоев относительно друг друга, что способствует эластичности. Благодаря этой уникальной структуре, тонкая гибкая мембрана довольно устойчива и непроницаема. Эта новая модель барьера объясняет нечувствительность кожи к гидратации и дегидратации, воздействию окружающей среды, сжатию и сдвигению.

Последний взгляд на ультраструктуру кожного барьера дает возможность разработки инновационных стратегий для лечения кожных заболеваний и создания более-ориентированных препаратов для защиты кожи и восстановления нарушенного барьера, а также создания трансдермальных систем транспортировки активных веществ через кожу. Три различных функции системы барьер/активное вещество должны быть рассмотрены в дерматологии и косметологии:

- Активные вещества, которые действуют только на поверхности кожи, как, например, дезинфицирующие средства, репелленты, а также декоративная косметика (эпидермальные препараты).

- Составы для внешнего применения, разработанные таким образом, чтобы они проникали в кожу и действовали в более глубоких слоях кожи (эндодермальные препараты).

- Медицинские препараты и активные вещества с системными эффектами, что означает, что они попадают в организм (трансдермальные составы).

Целевое расположение препарата зависит от состояния барьерного слоя, от характеристики активного вещества (гидрофильное, липофильное, молекулярная масса, заряд, протеиновая связь), и от галеников (транспортная функция липосомов и нано-частиц).

ПРОЦЕССЫ САМОВОССТАНОВЛЕНИЯ ЛИПИДНОГО БАРЬЕРА ЭПИДЕРМИСА. Нормальная работа барьера проницаемости основана на плотной многослойной структуре рогового слоя, где слои прочно сцеплены между собой и не пропускают гидрофильные вещества. В связи с этим ясно, что целостность рогового слоя и качество «сцепки» (когезия) крайне важны для оптимальной работы барьера, но важным процессом является также постоянное слущивание верхнего слоя корнеоцитов (десквамация), которое не позволяет роговому слою бесконтрольно утолщаться. Сцепление корнеоцитов реализуется за счет наличия корнеодесмосом, прочно скрепляющих вместе соседние клетки.

Деградация корнеодесмосом управляется рядом факторов, однако низкие концентрации сульфата холестерина — основного ингибитора сериновых протеаз — приводит к увеличению их активности и более активной деградации межклеточных «сшивок».

Сульфат холестерина синтезируется в кератиноцитах при участии фермента холестеринсульфотрансферазы. Активность этого фермента возрастает по мере дифференцировки кератиноцитов, однако в роговом слое сульфат холестерина расщепляется сульфатазой стероидов, и ингибция сериновых протеаз отменяется. Исключение составляют некоторые формы ихтиоза, где генетическое нарушение структуры сульфатазы стероидов не позволяет расщеплять сульфат холестерина, в результате активность сериновых протеиназ снижается и корнеодесмосомы не деградируют. Это приводит к нарушению сближения роговых клеток эпидермиса, и роговой слой утолщается, приводя к ихтиозу. Нарушить барьерную функцию кожи можно разными путями. В эксперименте для этой цели используют либо клейкую ленту, которую наклеивают на кожу, а затем резко отрывают (вместе с нею снимается слой роговых чешуек), либо органические растворители (ацетон, эфир и т. д.), которые растворяют липидную прослойку, либо поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые разрушают липиды рогового слоя. Сразу же после повреждения рогового слоя скорость испарения воды с его поверхности резко возрастает. Затем в течение нескольких часов она постепенно снижается, что говорит о том, что барьерный слой снова восстанавливается. Если проследить динамику восстановления барьерной функции кожи, то можно видеть, что сначала восстановление идет довольно быстро. У безволосых мышей барьерная функция восстанавливается на 50% в течение первых нескольких часов после повреждения, однако полное восстановление может длиться до 35 часов. У человека барьерная функция восстанавливается на 60% через 12 часов, но полное восстановление занимает 72 часа. Считается, что быстрое восстановление происходит за счет массового выброса из клеток уже готовых ламеллярных телец. В медленную фазу восстановления барьера происходит усиление синтеза жирных кислот, холестерина и керамидов, а также образование новых ламеллярных гранул. Для того, чтобы это было возможно, клетки эпидермиса должны своевременно получить информацию о том, что барьерный слой разрушен и нуждается в восстановлении. В настоящее время сигнальные механизмы, позволяющие клеткам эпидермиса незамедлительно реагировать на малейшее повреждение рогового слоя, интенсивно изучаются. Установлено, что важную роль здесь играют ионы кальция, которые регулируют секрецию ламеллярных телец и реакции «созревания липидов».

В 1985 году Elias, Menon и Grayson описали градиент ионов кальция в эпидермисе - концентрация кальция возрастала по направлению к внешнему ряду клеток шиповатого слоя, однако в роговом слое кальция отсутствует. При повреждении барьерного слоя ионы кальция проникают в роговой слой, рассеиваются в межклеточных промежутках и выходят на поверхность кожи. Это приводит к снижению концентрации ионов кальция в эпидермисе и исчезновению градиента. Ответом на это является немедленная секреция ламеллярных гранул. Эксперименты показали, что, изменяя концентрацию кальция в эпидермисе, можно регулировать секрецию ламеллярных телец вне зависимости от состояния барьерного слоя кожи. В настоящее время исследуется влияние других ионов — натрия, магния и т. д.

В ответ на повреждение рогового слоя кератиноциты секретируют ряд сигнальных молекул — цитокинов, факторов роста. Установлено, что сразу после повреждения рогового слоя повышается концентрация ИЛ-1 α (интерлейкина 1 α), ФНО α (фактора некроза опухолей α) и некоторых других цитокинов. Точная роль этих молекул в восстановлении эпидермального барьера пока неизвестна, но сам факт повышения их концентрации очень важен. Скорее всего, они стимулируют синтез липидов и образование ламеллярных гранул в эпидермисе, но они же могут вызывать появление гиперпигментации, воспаления и эпидермальной гиперплазии. Показано, что даже незначительное, но систематическое повреждение барьерного слоя (например, частое умывание горячей водой с мылом) приводит к возникновению гиперплазии эпидермиса, что говорит о том, что цитокины, вырабатываемые кожей при повреждении рогового слоя, могут инициировать патологические процессы.

Эффективное восстановление барьерной функции кожи наблюдается лишь при использовании смеси трех ключевых липидов: церамидов, холестерина и жирных кислот, взятых в эквимолярном соотношении (т. е. если их молярные концентрации составляют 1:1:1). При этом неважно, взяты ли эти липиды в концентрированном или разбавленном виде, важно, чтобы сохранялось их соотношение. Если же на кожу наносятся только церамиды или только жирные кислоты, то, по сравнению с интактной кожей, первые 3-4 часа наблюдается замедление восстановления барьера. При этом на электронных микрофотографиях видно, что и физиологические липиды, так же, как и вазелин, вызывают деформацию ламеллярных телец.

С практической точки зрения важно, что жирные кислоты можно заменить триацилглицеридами или фосфолипидами и получить быстрое восстановление барьера. Можно также заменить церамиды сфингамиелином или эфирами холестерина без какого-либо ущерба для процесса восстановления. Это подтверждает факт наличия в коже

весьма активных ферментов, с помощью которых клетки эпидермиса могут использовать экзогенные липиды для синтеза эндогенных.

В дальнейшем выяснилось, что наиболее оптимальным соотношением трех физиологических липидов (или их предшественников) является не эквимолярное соотношение, а соотношение 3:1:1. Если проблемы с кожей вызваны дефицитом незаменимых жирных кислот (НЖК), то оптимальной рецептурой для восстановления барьерной функции кожи будет 3 (НЖК): 1 (церамиды): 1 (холестерол). Для стареющей кожи необходимо увеличивать долю холестерина по сравнению с остальными липидами, так как в стареющем эпидермисе часто наблюдается нарушение метаболизма холестерина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НАРУШЕНИЕ БАРЬЕРА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭПИДЕРМИСА. Экспериментальное нарушение кожного барьера приводит к изменениям в кератине эпидермиса и в экспрессии белков эпидермального рогового конверта; в свою очередь, избыточная экспрессия и дефицит данных белков у мыши ведет к дефектам кожного барьера. Ряд заболеваний, сопровождающихся нарушением барьерной функции эпидермиса, являются результатом генетических дефектов синтеза кератина, белков рогового конверта либо фермента, перекрестно связующего трансглутаминазу. Ингибция гидроксиметилглутарил CoA-редуктазы при местном применении ловастатина – препарата, понижающего уровень липидов, – приводит к нарушению барьерной функции и гиперпролиферации эпидермиса. Это послужило основой для изучения специфической связи между барьерной функцией и синтезом эпидермальной ДНК.

В случаях острого нарушения барьерной функции (в результате местного действия ацетона или при помощи липкой ленты), а также в модели хронической барьерной дисфункции (дефицит эссенциальных жирных кислот в питании) было выявлено увеличение синтеза ДНК, приводящее к гиперплазии эпидермиса. Увеличению синтеза ДНК и липидов частично препятствовала окклюзия. Описанное острое или хроническое нарушение барьерной функции кожи обуславливает специфические изменения в эпидермальном кератине и в экспрессии белков рогового конверта. Отмечается повышенная экспрессия в базальных кератиноцитах K5 и K14 и уменьшение кератинов дифференцировки K1 и K10. Кроме того, наблюдается экспрессия ассоциированных с пролиферацией кератинов K6 и K16 и связанного с воспалением кератина K17. Значимость кератинов для барьерной функции кожи была подтверждена на примерах мышей с дефицитом кератина K10. У гетерозиготного и гомозиготного потомства отмечались соответственно незначительные и тяжелые нарушения функции барьера

проницаемости. Необходимо отметить, что гомозиготные новорожденные мыши с дефицитом кератина K10 имели крайне хрупкий эпидермис и умирали через несколько часов после рождения. В свою очередь у гетерозиготного потомства при рождении кожа была нормальной, однако по мере роста у животных развивался все более выраженный гиперкератоз. У гетерозиготных мышей с дефицитом K10 замедлялось восстановление барьера и нарушалась гидратация кожи, отмечались изменения в составе церамидов, уменьшение глюкозилцерамида и сфингомиелина, а также снижение активности кислотной сфингомиелиназы наряду с увеличением концентрации инволюкрина. Все перечисленные факты свидетельствуют о том, что генетически обусловленные изменения в структурных белках приводят к нарушению функции кожного барьера и изменениям в дифференцировке и составе липидов.

Заболевания, обусловленные моногенетическими дефектами кератинов, также подтверждают важную роль структурных белков в осуществлении барьерной функции кожи. При простом буллезном эпидермолизе наблюдается мутация кератинов базального слоя K5 или K14. Генетические дефекты супрабазальных кератинов приводят к гиперкератозу и незначительному нарушению барьерной функции. При эпидермолитическом гиперкератозе прослеживаются дефекты кератинов шиповатого слоя K1 и K10. Эпидермолитическая ладонно-подошвенная кератодермия характеризуется изменениями кератина зернистого слоя K9 (K9 экспрессирован лишь в коже ладоней и подошв, в связи с чем заболевание ограничивается исключительно этими участками). В случае буллезного ихтиоза Сименса отмечается дефект кератина зернистого слоя K2 (K2e в прежней номенклатуре).

Экспериментальное нарушение барьера проницаемости мотивирует преждевременную экспрессию инволюкрина, однако экспрессия лорикрина при этом не наблюдается. Избыточная экспрессия филагрина в супрабазальном эпидермисе мышей обуславливает задержку восстановления кожного барьера. Низкие уровни профилагрина и филагрина приводят к «чешуйчатому хвосту» (ft/ft) – аутосомно-рецессивной мутации у мышей, являющейся причиной сухой шелушащейся кожи и кольцевидных сокращений хвоста и лапок в неонатальный период. Целевое удаление гена инволюкрина у мышей никак не сказывалось на барьерной функции нормальной кожи, однако если кожный барьер был поврежден, его восстановление замедлялось. У мышей с дефицитом лорикрина не было нарушений барьерной функции, однако их кожа оказывалась более уязвимой для механических воздействий, что может косвенно влиять и на выполнение барьерной функции. Изменения в пролиферации и дифференцировке эпидермиса наблюдаются также при воспалительных заболеваниях с нарушением барьерной функции кожи. Повышенная пролиферация – одна из

основных характеристик псориаза. Значительное возрастание эпидермальной пролиферации происходит также и в очаговой коже атопического дерматита. Следовательно, изменения кератинов и белков рогового конверта отмечаются и при воспалительных заболеваниях кожи.

Таким образом, несомненным является наличие связи между эпидермальной пролиферацией, дифференцировкой и барьерной функцией кожи.

ГЛАВА 4. САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

ФУНКЦИИ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ. Одна из главных функций сальных желез – это образование и выделение кожного сала (себум), которое представляет собой смесь относительно нейтральных липидов. Большинство из них синтезируются *de novo* самими железами. Кожное сало является главным компонентом липидов поверхности кожи млекопитающих и человека. Изучение функций сальных желез человека сопряжено с рядом ограничений, одно из которых – нехватка идеальной модели животных, аналогичной коже человека. Для преодоления этого барьера используют экспериментальные модели сальных желез человека *in vitro*. Это позволило выделить несколько неизвестных ранее или игнорируемых функций сальных желез и участия их в гомеостазе кожи.

В период эмбрионального развития сальные железы начинают активно функционировать. Во время последнего триместра эмбриогенеза сальные железы плода производят сыровидную смазку (*Vernix caseosa*) – пленку липидов, которая защищает зародышевую кожу от амниотической жидкости.

Кожное сало участвует в транспорте жирорастворимых антиоксидантов на поверхность кожи. Существует несколько теорий о функции себума в доставке антиоксидантов, антимикробных антиоксидантов, феромонов. Одна из теорий предполагает, что кожное сало необходимо для того, чтобы поставлять антиоксиданты на поверхность кожи в форме витамина Е. Витамин Е – известный антиоксидант. Очевидно, существует корреляция между уровнями сквалена и токоферола (первичная форма витамина Е) на поверхности кожи. Считается, что токоферол – это главный антиоксидант ее поверхности. Антиоксидантная защита является очень важной в системе кожных покровов, так как она снижает количество активных форм кислорода, которые разрушают защитный липидный барьер кожи, и, следовательно, приводят к ее старению. Таким образом, транспорт витамина Е посредством кожного сала может служить важным звеном в предотвращении старения кожи и поддерживать ее нормальные барьерные функции.

Кожное сало способно обеспечивать естественную фотозащитную активность. Фактор активации тромбоцитов ацетилгидролаза II себума защищает кожу от оксидантного стресса, особенно эпидермальные кератиноциты от облучения УФ. Оценка роли липидов как УФ-фильтров показала, что липиды кожи снижают пропускание света с длиной волны 300 нм на 10%.

С другой стороны, себоциты способны проявлять про- и противовоспалительные свойства. Индукция 5-липооксигеназы и циклооксигеназы-2 в себоцитах приводит к образованию провоспалительных липидов. С помощью рецепторов себоцитов,

активирующих фактор печени X (liver X), образуются притивовоспалительные вещества. Кроме того, изомер пальмитиновой кислоты оказывает врожденный антимикробный эффект, который регулируется с помощью активации рецептора Toll-like. Это свидетельствует о том, что жирным кислотам себума свойственны процессы самостерилизации. Исследования некоторых ученых показали, что кожное сало может снижать жизнеспособность стрептококка. Среди других компонентов сала олеиновая и пальмитиновая кислоты имеют самый высокий антибактериальный эффект. Эти кислоты ингибируют синтез жирных кислот у бактерий.

СЖ выполняют также эндокринную функцию, продуцируя андрогены. Одновременно они являются органами-мишенями для системных андрогенов, продуцируемых половыми железами, а также способны осуществлять экскрецию андрогенов и эстрогенов. Количество андрогенов в себуме особенно заметно возрастает при себорее с одновременным снижением содержания в нем эстрогенов.

Отдельные исследователи предположили, что сальные железы обеспечивают транспорт феромонов, однако отсутствуют научные данные в пользу этой гипотезы. По мнению других авторов, сальные железы участвуют в поддержании нормальной гидратации кожи за счет глицерина, который образуется при расщеплении липазой триглицеролов.

Липиды СЖ участвуют в трехмерной организации липидов поверхности кожи и обеспечивают целостность кожного барьера.

Интересное предположение о роли СЖ в терморегуляции было высказано К. Де Люка. Согласно этой гипотезе роль липидов поверхности кожи в терморегуляции напрямую зависит от температуры внешней среды. При жаркой погоде (около 30°) себум играет роль поверхностно-активных веществ (ПАВ) и снижает поверхностное натяжение пота. В результате этого в присутствии себума пот не формирует капель, которые напрасно стекали бы с кожи, не охлаждая ее, а распространяется по ее поверхности равномерно и, испаряясь с большой поверхности, эффективно охлаждает кожу. При низких температурах, жиры, покрывающие волосы и кожу, создают водоотталкивающий и термоизолирующий слой.

Волосные фолликулы формируются и функционируют в ассоциации с сальными железами. Это подчеркивает значение этих желез в функциях фолликулов. Вместе с тем, сальные железы могут функционировать при отсутствии волосных фолликулов, например в области века.

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ осуществляется нейро-гуморальным путем. Гуморальная регуляция секреции сальных желез осуществляется на различных уровнях: гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников, половые железы. Стимулируют салоотделение

следующие гормоны: АКТГ, гормоны коры надпочечников, андрогены, а подавляют – эстрогены.

Большинство циркулирующих андрогенов образуются гонадами и надпочечниками, но могут также производиться локально в пределах сальных желез из дигидроэпиандростеронсульфата. Рецепторы к андрогену локализованы в базальных слоях сальных желез и во внешних клетках наружного и внутреннего корневого влагалища волосяного фолликула. Андрогены проявляют свой эффект на сальные железы, увеличивая пролиферацию себоцитов и продукцию липидов.

Тестостерон - самый важный гормон, участвующий в регуляции деятельности сальных желез. Он, по-видимому, влияет на пролиферативную активность себоцитов, а также липогенез. Тестостерон, циркулируя в крови, связан с протеинами (тестостерон связывающий глобулин). Только не связанная, относительно малая его часть (2-3%), является его биологически активным гормоно-рецепторным комплексом, который вызывает экспрессию генов и транскрипцию иРНК. Энзим 5- α -редуктаза превращает тестостерон в себоцитах в дегидротестостерон, который является активной формой андрогенеза. Дегидротестостерон - приблизительно в 5-10 раз более активный, чем тестостерон при его взаимодействии с рецепторами андрогена.

Андрогены могут действовать непосредственно и косвенно на эпителиальные клетки в пределах сально-волосяной единицы, регулируя производство факторов роста фибробластами. Таким образом, очевидны аутокринные и паракринные эффекты андрогенов в регуляции сальных желез.

Известно, что эстрогены подавляют продукцию кожного сала, тем не менее, данных о механизмах этой регуляции мало. Доза эстрогенов, которая требуется для подавления сальной продукции, больше, чем доза, необходимая для подавления овуляции. Самый мощный из эстрогенов – эстрадиол - образуется из тестостерона действием фермента ароматазы.

В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющие механизмы супрессии продукции сала эстрогенами. Эстрогены могут действовать несколькими механизмами:

- 1- непосредственно снижают активность андрогенов в сальной железе;

- 2- ингибируют продукцию андрогенов через отрицательную обратную связь, стимулируя выработку гипоталамусом гонадостатинов;

- 3- регуляцией генов, вовлечённых в продукцию липидов.

Ретиноиды. Этот класс производных витамина А является самым мощным ингибитором секреции сальных желез. Сальные железы под действием ретиноидов уменьшаются в размерах, снижается накопление липидов в себоцитах.

Тироксин, по-видимому, стимулирует 5- α -редуктазу. Например, сильное снижение продукции кожного сала наблюдается у пациентов после тиреоидэктомии.

Роль глюкокортикоидов на функцию сальных желез плохо изучена. Известно, что экзогенное назначение преднизолона не оказывает прямого влияния на сальные железы, но влияет на их активность косвенно.

Гормон роста и факторы роста стимулируют дифференцировку себоцитов, а также вносят свой вклад в производство кожного сала.

Гипофиз оказывает косвенное влияние на активность сальных желез через воздействие на периферические эндокринные органы: кору надпочечников, щитовидную железу и половые железы, секреты которых оказывают прямое влияние на сальные железы. Предполагается, что соматотропин и пролактин усиливают эффект тестостерона на сальные железы. Гормоны гипофиза вовлекаются в секрецию себума, хотя данных по этому вопросу крайне недостаточно.

По некоторым исследованиям, гонадотропные гормоны гипофиза влияют косвенно на сальные железы, стимулируя тестисы и яичники для синтеза и выделения андрогенов (гормон-контроль).

Регуляция функций сальных желез осуществляется нервной системой. Симпатическая нервная система оказывает стимулирующее влияние на секрецию сальных желез. Это обстоятельство имеет большое значение для терморегуляции, поскольку в холодной атмосфере наблюдается преобладание тонуса симпатической нервной системы. Стимуляция симпатической нервной системы помимо активации секреторной активности сальных желез вызывает сокращение мышцы, поднимающей волос. Сопряжение двух эффектов - секреции сальных желез и эрекции волос - выгодно тем, что, с одной стороны, эрекция волос приводит к увеличению расстояния между ними, при этом увеличивается пространство для воздуха, обладающего низкой теплопроводностью. С другой стороны, сокращение указанной мышцы способствует выведению себума, который, растекаясь по поверхности кожи, также снижает теплопотери.

РАЗВИТИЕ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ. Эмбриональное развитие сальных желез тесно связано с дифференцировкой эпидермиса. Сальные железы развиваются на 13-15 неделях эмбриогенеза из небольшого вздутия эпителия волосяного фолликула, состоящего из эпидермальных стволовых клеток. При этом последовательно могут формироваться три закладки сальных желез: первая - на 4-м, вторая - на 5-м, третья - на 6-м месяцах эмбриогенеза. Прежде чем развивающиеся волосяные фолликулы принимают наклонное положение, на их наружном корневом влагалище появляются два валика. Верхний валик будет превращаться в сальную железу, а к нижнему прикрепляется мышца, поднимающая волос. Верхний эпителиальный валик продолжает рост и внедряется в

окружающую мезенхиму, постепенно принимая мешотчатую форму и образуя секреторный отдел железы. Центральные себоциты концевого отдела увеличиваются в размере, в них начинают накапливаться мелкие капельки жира. Железистые клетки постепенно деформируются, разрываются их клеточные оболочки, выделяя секрет в просвет железы. Связанная первоначально с волосяным фолликулом, часть выпячивания эпителия превращается в короткий выводной проток железы, который открывается в волосяную воронку примерно на уровне $\frac{1}{3}$ - верхней части волосяного фолликула (Рис. 4.1).

В настоящее время доступны лишь немногочисленные данные, которые свидетельствуют о развитии себоцитов из эпидермальных стволовых клеток. Эпидермальные стволовые клетки, как предполагают некоторые исследователи, находятся в области валика на волосяном фолликуле, где они обладают способностью к постепенному делению. За счет этой пролиферативной активности происходят развитие, регенерация эпидермиса и смена волос.

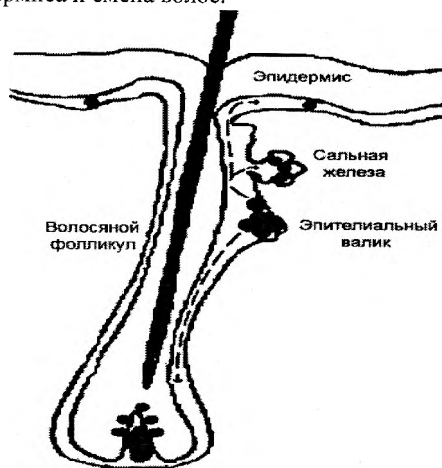


Рис. 4.1. Миграция эпидермальных стволовых клеток. По C.Zouboulis (2008)

Установлено, что эпидермальные стволовые клетки способны к миграции в сальные железы, где принимают участие в ее регенерации. Изучены факторы, которые определяют судьбу этих стволовых клеток. В последнее время не только идентифицированы молекулы и гены, обладающие способностью регулировать восстановление и дифференцировку себоцитов, но и установлена их роль в дифференцировке волосяных фолликулов и эпидермиса. Ключевыми молекулами являются ядерный фактор NF-kB, Wnt/ β -катенин, α -катенин, p63 и β -интегрин. Среди них β -катенин имеет главное значение. Среди

генов наиболее значение имеют три: Wnt-, Мус – и Hedgehog-сигнальные линии. Wnt принимает участие в развитии ЦНС, молочных желез, а также сальных желез. Wnt передает сигналы через стабилизацию β -катенина, который выполняет роль молекул клеточной адгезии. Высокий уровень β -катенина стимулирует формирование волосяного фолликула, а низкий уровень – эпидермиса и сальных желез. Стабилизированный β -катенин перемещается от цитоплазмы клетки к ее ядру, где связывается с коактиваторами семейства внутриклеточных сигнализирующих молекул, таких, как фактор транскрипции 3 (Tef 3) и Lef-1, которые играют ключевую роль в контроле дифференцировки мультипотентных стволовых клеток. Мус – ген кодирует с-мус-белок, который является мишенью β -катенин/TCF-фактора транскрипции. С-Мус является онкобелком, который вызывает ускоренную пролиферацию, трансформацию и апоптоз клеток, а также дифференцировку стволовых клеток *in vitro*. Процесс деления стволовых клеток требует увеличения с-мус для перехода от G-периода к S-периоду клеточного цикла. Увеличение уровня с-мус в базальном слое эпидермиса приводит к увеличению размера и количества сальных желез. Это позволило предположить, что с-мус усиливает дифференцировку стволовых клеток сальных желез. Сверхвыраженная экспрессия с-мус в базальных слоях кожи приводит к увеличению размера и количества сальных желез, однако при этом происходит уменьшение числа волосяных фолликулов. Третья сигнальная линия Hedgehog добивается эффектов транскрипции через белки Gli. Активация Hedgehog вызывает увеличение числа сальных желез, как связанных с волосяным фолликулом, так и свободных от них.

Эти данные свидетельствуют о том, что гены играют важную роль в пролиферации, дифференцировке и апоптозе себоцитов сальных желез.

Сальные железы появляются в определенной последовательности. Трехмесячный зародыш имеет правильно сформированные сальные железы только на лице и волосистой части головы. К концу 4-го месяца внутриутробного периода их секреторные отделы состоят из 2-3-х маленьких долек, к 5-му месяцу число долек доходит до 4-х. При этом увеличение числа долек происходит за счет их ветвления. Ветвление долек обусловлено усиленным размножением герминативных клеток первичных долек, которые при этом дают выпячивания в разные стороны и формируют новые дольки.

СТРОЕНИЕ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ. Сальные железы выявлены на всех участках тела человека, за исключением кожи ладоней, подошв, ладонной и подошвенной поверхностей пальцев, их боковых поверхностей, а также кожи красной каймы губ.

Сальные железы по своему строению являются простыми альвеолярными разветвленными и в подавляющем большинстве имеют сходное строение, но не идентичны. Они могут иметь существенные различия в размерах, особенностях морфологии, локализации не только у млекопитающих разных видов, но и в пределах различных участков кожного покрова у одной и той же особи.

Выделяют свободные СЖ и СЖ, имеющие связь с волосом. Свободные сальные железы встречаются чаще в коже головы (кожа лба, носа, подбородка и верхней губы у женщин), а также в коже ануса. Имеются некоторые половые особенности расположения свободных сальных желез кожи лица. Свободные железы, описанные на красной кайме губ, безволосой коже гениталий, переходящей в слизистую оболочку, являются либо следствием аномалии развития, либо результатом неточностей, артефактов исследований, в том числе обусловленных изучением только поперечных срезов. Свободные сальные железы имеют выводной проток с широким устьем, которым они открываются на поверхность эпидермиса. Секреторные отделы этих желез, как правило, располагаются в нижней половине дермы.

Связанные с волосом сальные железы располагаются в тех же местах, в которых встречаются свободные железы, а также на остальной поверхности кожи, исключая лишь те области, где сальные железы полностью отсутствуют. Наибольшее количество связанных с волосами крупных сальных желез обнаружено на волосистой части головы, щек, подбородка (400-900 желез на 1 см²).

Размеры сальных желез варьируют очень широко. В связи с этим К.А. Калантаевская различает сальные железы первого, второго и третьего порядков (Рис. 4.2).

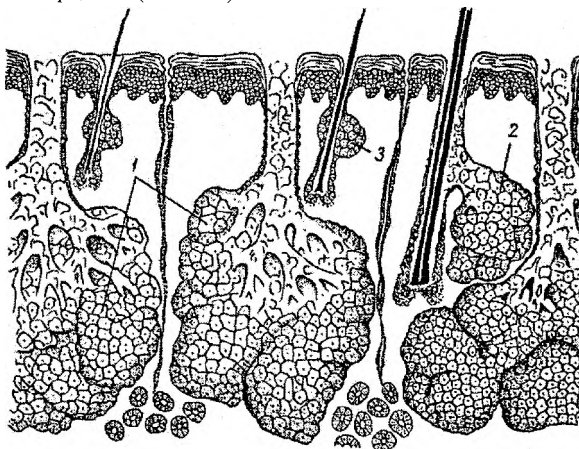


Рис. 4.2. Сальные железы первого, второго и третьего порядков (по К.А. Калантаевской). 1 – сальные железы первого порядка, 2 – сальная железа второго порядка, 3- сальная железа третьего порядка

Крупные сальные железы (железы первого порядка) имеют 2-4 секреторные доли, открывающиеся в общий проток железы. Общий диаметр секреторного отдела достигает 500-700 мкм. При этом доли компактно локализованы вокруг волосяного фолликула, проникая в дерму на глубину до 1200 мкм. Выводной проток открывается в волосяной фолликул (фолликулярный канал) на уровне средней трети дермы. Его эпителиальная выстилка является своеобразным продолжением стенки фолликула. Длина выводного протока колеблется от 10 до 260 мкм (Рис. 4.3).

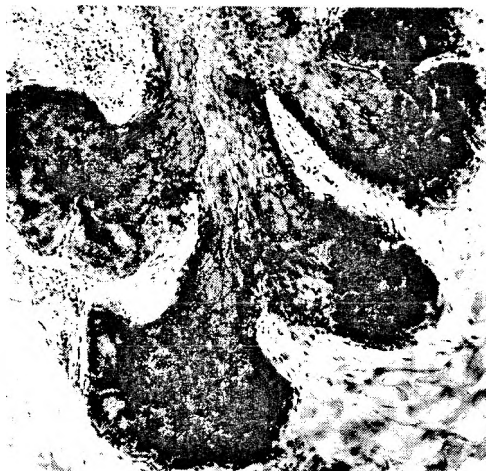


Рис. 4.4. Общий вид сальной железы первого порядка (окраска жировым красным О и гематоксилином. x200)

Средние сальные железы (железы второго порядка) имеют чаще всего 2-5 секреторных долей, открывающихся в общий выводной проток. Иногда этот проток может иметь маленькие ответвления, идущие в отдельные дольки железы. Длина общего выводного протока колеблется от 60 до 180 мкм. Его стенка в начальной части построена так же, как наружное корневое влагалище волосяного фолликула. По направлению к секреторным отделам она становится все тоньше. Выводной проток открывается в фолликулярные каналы пушковых волос примерно на уровне верхней и средней трети дермы. Секреторные доли располагаются в средней трети дермы и имеют диаметр до 500 мкм (Рис. 2.4).

Самые мелкие СЖ (железы третьего порядка), обычно связанные с короткими пушковыми волосами, характеризуются тем, что, за редким исключением, не имеют четко выраженного выводного протока. Они всегда однодольчатые. Железы “подвешены” к фолликулу пушковых волос. Секреторные отделы мелких желез залегают в верхней трети дермы, имеют небольшие размеры. Концевые отделы которых маленькие, секреторные клетки полигональной формы. Количество жировых включений в клетках невелико (Рис. 4.5).



Рис. 4. Общий вид сальной железы второго порядка (окраска жировым красным О и гематоксилином, x200)



Рис. 4.5. Общий вид сальной железы третьего порядка (окраска суданом III и IV и гематоксилином, x200)

Количество сальных желез подвержено значительным индивидуальным колебаниям. Отмечается значительная разница в распределении сальных желез в различных областях кожи. Например, в коже плеч, предплечий, голеней, бедер, живота железы мало различаются между собой. Все они связаны с пушковыми волосами, имеют преимущественно две доли (железы первого порядка) и короткий выводной проток. На тыле кистей и стоп, в мошонке сальных желез еще меньше, они обычно однодольчатые, их дольки небольших размеров, открываются коротким выводным протоком в фолликулы пушковых волос.

Выводной проток СЖ, связанной с волосом, открывается в его фолликулярный канал (Рис. 4.6). Этот канал подразделяется на две части: эпидермальную и дермальную. Эпидермальная часть фолликулярного канала называется акроинфундибулумом (*acroinfundibulum*). Она составляет примерно 1/5 часть всего фолликулярного канала. Эпителий *acroinfundibulum*, так же, как и эпидермальное корневое влагалище, подвергается ороговению и имеет роговой слой. Дермальная часть фолликулярного канала (*инфраинфундибулум*, *infracinfundibulum*) в 4 раза длиннее *acroinfundibulum* (4/5 от всего канала). Она образована клетками, способными к кератинизации, однако кератинизирующиеся клетки здесь расположены рыхло, не имеют прочных контактов друг с другом, в результате легко слущиваются и при прохождении через акроинфундибулум включаются в состав кожного сала.

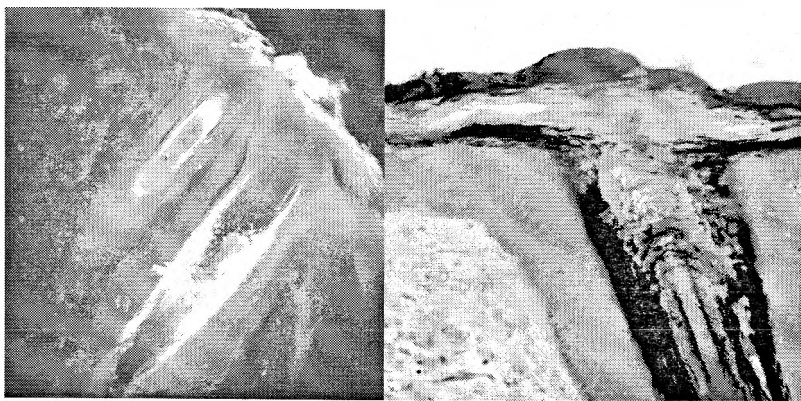


Рис. 4.6. Жировой секрет в каналах волосяного фолликула (окраска нильским красным (слева), длина волны 510-550 нм; жировым красным О и гематоксилином (справа). На поверхности эпидермиса выявляется себум значительной толщины, x200)

ЦИТОФИЗИОЛОГИЯ СЕБОЦИТОВ. Себоциты во время дифференцировки проходят несколько стадий (Рис. 4.7). Процесс дифференцировки начинается после последнего деления база камбиальной клетки, характеризуется постепенным накоплением в ней липидов, разрушением всех клеточных структур и превращением клетки в себум.

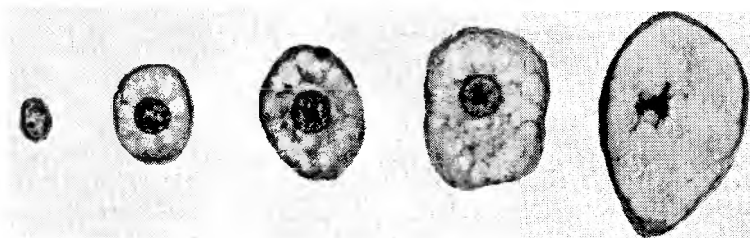


Рис. 4.7. Стадии дифференцировки себоцитов (по А.Тosti)

Клетки сальных желез располагаются в зависимости от выполняемых функций и топографических особенностей (Рис. 4.8).

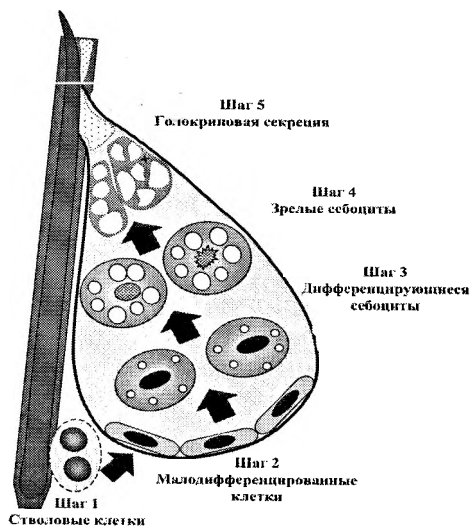


Рис. 4.8. Схема дифференцировки себоцитов (по А. McNairn)

Выделяют 3 зоны клеток в сальных железах: 1) митотически активные (недифференцированные) клетки; 2) клетки дифференцирующиеся, сохранившие митотическую активность; 3) клетки зрелые (полудифференцированные) и погибающие (дифференцированные, Рис. 4.9).

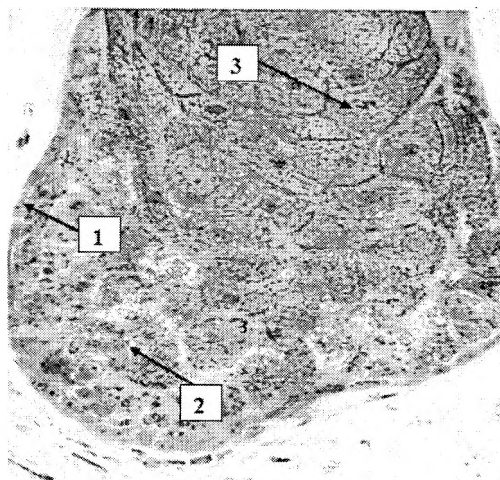


Рис. 4.9. Клетки концевой отдела сальной железы (окраска жировым красным О и гематоксилином, х400). 1 – митотически активные себоциты; 2 – дифференцирующиеся себоциты; 3 – зрелые (дифференцированные) себоциты.

В пределах СЖ клетки имеют свои региональные цитоплазматические различия, которые проявляются незначительно в периферических малодифференцированных клетках и хорошо выявляются в зрелых дифференцированных клетках, особенно в тех, которые начинают секретировать пузырьки с кожным салом.

Недифференцированные клетки слегка уплощены, имеют ровную поверхность, ядро неправильной формы с несколькими ядрышками и неравномерно распределенным хроматином. Клетки связаны друг с другом десмосомами. Рибосомы в цитоплазме многочисленны, иногда они прикреплены к мембранам ЭПС, но чаще располагаются свободно. Гладкая ЭПС в клетке представлена многочисленными везикулами различного размера. Комплекс Гольджи расположен возле ядра в виде стопки уплощенных цистерн (диктиосом) и немногочисленных везикул. В гиалоплазме встречается большое количество гранул гликогена. Тонofilamenty и их пучки в цитоплазме обнаруживаются повсеместно. Митохондрии многочисленны, они округлые или овоидные, с хорошо выраженными кристами и достаточно плотным матриксом. По мере дифференцировки клетки увеличиваются в размерах, приобретают округлую форму, в их цитоплазме появляются липидные капли.

В неполностью дифференцированных клетках по-прежнему сохраняется большое количество рибосом, хорошо развиты ЭПС и КГ, несколько уменьшено количество митохондрий. Дифференцирующиеся клетки характеризуются более низким ЯЦО, хорошо развитыми КГ и ЭПС. Кроме того, такие клетки содержат много митохондрий, свободных рибосом и гранулы гликогена.

По мере дифференцировки себоциты увеличиваются в размерах, количество липидных капель резко возрастает, вакуоли с жиром занимают почти весь объем цитоплазмы (Рис. 4.10). Органеллы (немногочисленные митохондрии, рибосомы, везикулы ЭПС и другие), располагаются в узких промежутках между каплями жира. Комплекс Гольджи встречается лишь в некоторых клетках. Ядро подвергается апоптозу, сморщивается (пикнотизируется), становится гиперхромным и разрушается. Тем не менее, из-за трудностей сохранения целостности себоцитов их структура остается пока малоизученной.

Имеются лишь единичные данные возрастных изменений сальных желез. В коже новорожденных железы хорошо развиты и активно функционируют. В детском возрасте железы развиты недостаточно, имеют незначительные размеры и характеризуются признаками незаконченности дифференцировки их секреторных компонентов. Для периода полового созревания характерно усиление роста сальных желез и повышение их функциональной активности. В юношеском возрасте они имеют более крупные секреторные отделы, чем у лиц зрелого

возраста. При половом созревании могут образовываться новые железы. Наиболее крупные железы отмечаются у лиц от 17 до 25 лет. После 40 лет количество и размер сальных желез уменьшается за счет атрофии мелких желез. В пожилом и старческом возрасте наблюдается перестройка желез, которая заключается в увеличении размера капель жира в дифференцированных себоцитах. У пожилых людей наблюдается инволюция сальных желез, проявляющаяся в упрощении их строения, уменьшении количества долей, их размеров, разрастании соединительной ткани и снижении функциональной (секреторной) активности клеток. Степень атрофии сальных желез в разных участках кожного покрова различна. Так, например, она слабее выражена в железах кожи волосистой части головы по сравнению с сальными железами другой локализации.

Скорость секреции кожного сала, как правило, выше у мужчин, чем у женщин, и с возрастом уменьшается у них медленнее. Снижение доли себума у мужчин за 10 лет происходит на 23%, а у женщин - на 32%. Скорость секреции кожного сала у пожилых мужчин не уменьшается до 80 лет, тогда как у женщин она снижается после наступления менопаузы.

ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ СЕКРЕТА САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ. По химическому составу кожное сало представляет собой смесь липидов. Липиды кожного сала синтезируются в основном из глюкозы. Опыты с мечеными молекулами глюкозы позволили установить, что в среднем 54% глюкозы превращается в триацилглицеролы, 20% – в сквален, 12% – в фосфолипиды клеточной мембраны себоцитов, 5% – в свободные жирные кислоты и около 8% – в воски и эфиры холестерина. Холестерол в составе сального секрета составляет 2% от липидов всего организма.

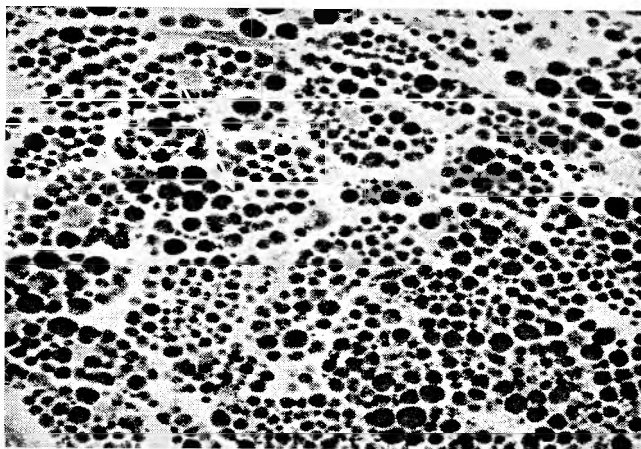


Рис. 4.10. Липидные капли в дифференцированных себоцитах сальных желез (отмечено стрелками) (окраска филипином, длина волны 330)

Кроме этого, в качестве строительного материала используются некоторые аминокислоты, такие, как лейцин, изолейцин и валин, а также каротин и метаболиты стероидных гормонов. Липиды сальных желез существуют в жидкой фазе и не оформлены в мембранные гранулы.

Липидный состав кожного сала человека является уникальным по сравнению с себумом других животных. В нем содержатся следующие вещества.

Сквален - линейное промежуточное звено в биосинтезе холестерина; в других тканях он быстро превращается в ланостерол и, наконец, в холестерол. Он осуществляет захват кислорода и насыщение им тканей и органов организма человека и животных. За счет химической реакции с водой сквален насыщает кислородом органы и ткани. Этот процесс не имеет ничего общего с обычным дыханием и поэтому сквален невозможно зачислять в состав веществ, которые улучшают функцию легких.

Поскольку дефицит кислорода и разрушение клетки, вызванное избытком оксидантов является основной причиной возникновения и распространения опухолей, сквален считают антиопухолевым фактором. Он способен существенно стимулировать иммунную систему организма, обеспечивая тем самым его устойчивость к различным заболеваниям. Сквален обладает также антиоксидантными и ранозаживляющими свойствами, способствует дезинтоксикации организма. Есть некоторые предположения об участии продуктов трансформации сквалена в регуляции обмена йода в организме.

Сквален составляет 12-15% липидов кожного сала. Он не был найден в других внутренних органах, а также эпидермальных поверхностных липидах. Очень интересен тот факт, что сквален, произведенный в сальных железах, не преобразуется в холестерол. Причина, по которой липид находится в коже в избытке заключается в том, что в сальных железах уменьшен уровень и активность ферментов, которые превращают сквален в холестерол.

Так как сквален является естественным компонентом кожного сала, он хорошо совместим с кожей. Исследования показали, что он не участвует в образовании комедонов в отличие от триацилглицеролов и жирных кислот кожного сала. Комедогенным действием обладают лишь пероксиды сквалена, которые получаются при перекисном окислении. Так как сквален, в силу высокой ненасыщенности, способен к окислению, в косметике используют более стабильную форму — сквалан ($C_{30}H_{62}$, пергидросквален или 2,6,10,15,19,23-гексаметилтетракозан).

С точки зрения органической химии сквален является тритерпеном. Как известно, терпены представляют собой ненасыщенные углеводороды состава $(C_5H_8)_n$, где они рассматриваются как продукты полимеризации изопрена (2-метилбутадиена-1,3). Изопrenoиды широко распространены в природе, к ним относятся убихинон, каротин, жирорастворимые витамины (A, D, K, E), циклические терпеноиды (камфора, лимонен).

Терпены практически не растворимы в воде, хорошо растворимы в неполярных органических растворителях; они легко окисляются, полимеризуются, гидрируются, галогенируются, изомеризуются. Ациклические терпены легко превращаются в циклические, в частности, сквален является промежуточным метаболитом в синтезе холестерола.

У человека в клетках сальных желез, по-видимому, происходит блокирование синтеза холестерола и накопление значительных количеств сквалена. Примечательно, что сквален не образуется в эпидермисе, поэтому его концентрация отражает содержание кожного сала.

Сквален не только синтезируется в организме, но и усваивается из пищи и транспортируется с помощью липопротеинов очень низкой плотности по всему организму в различные ткани. Наибольшая концентрация сквалена обнаруживается в коже, значительные количества накапливаются в печени и жировой ткани.

Сходство молекулы сквалена с каротином, разрушителем синглетного кислорода, позволяет предположить, что он также выполняет подобную функцию. И действительно, недавно показано, сквален является наиболее сильным из всех липидов себума разрушителем синглетного кислорода, и его активность как антиоксиданта сравнима с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокситолуолом.

Интересно отметить, что уровень сквалена коррелирует с концентрацией токоферола на поверхности кожи, что, вероятно, объясняется их совместной секрецией сальными железами.

Наличие на поверхности кожи, постоянно подверженной воздействию различных факторов внешней среды, в частности, таких, как УФ-свет и кислород, столь уникальной молекулы, как сквален, содержащей шесть двойных связей, вызывает удивление и ставит вопрос о биологической роли этого соединения как своеобразного датчика-усилителя ("энхансера" от англ. enhance — усиливать), чувствительного к повреждающему воздействию УФ-света на кожу.

Сложные эфиры воска наряду со скваленом уникальны для кожного сала и не синтезируются в других тканях тела. Они составляют 25% липидов сальных желез, их продукция важна для жизнедеятельности желез.

Одновременно многие липиды, образующиеся в сальных железах, обнаружены в других областях тела, у некоторых из них имеют свои особенности, которые уникальны для себума. Жирные кислоты сальных желез с разветвленными цепями и нестандартным расположением двойных связей являются редкими в других органах.

Среди свободных **жирных кислот** основную часть составляют высшие жирные кислоты с 14 (мерестиновая), 16 (пальмитиновая) и 18 (насыщенная стеариновая и ненасыщенная олеиновая) атомами углерода в цепи и их гомологами. Содержание свободных высших жирных кислот составляет 25% по отношению к массе кожного сала, а свободных низших жирных кислот (муравьиная, уксусная, пропионовая, масляная, валериановая, капроновая, энантовая и т.д.) - 5,5%. Следует подчеркнуть, что свободные низшие жирные кислоты с числом углеродных атомов от 1 до 13 обладают фунгицидными, бактерицидными и вирусостатическими свойствами. До 40% массы обезвоженного кожного сала составляют связанные, или этерифицированные, жирные кислоты. Большая часть связанных жирных кислот кожного сала находится в форме ди- и триглицеридов и эфиров алифатических спиртов. Триглицериды специфичны для человека и не обнаруживаются на поверхности кожи животных. Состав кожного сала у одного индивида изменяется в узких пределах, но межиндивидуальные различия достаточно выражены, особенно для изоразветвленных кислот с четным количеством углеродных атомов. С другой стороны, соотношение веществ в кожном сале не фиксировано и может меняться в зависимости от уровня секреции и деятельности бактерий. Липазы бактерий, преимущественно *P. acnes*, гидролизуют триацилглицеролы с образованием жирных кислот, моно-, диглицеридов и глицерола. Интрафолликулярные свободные жирные кислоты образуются главным образом именно в результате гидролиза триглицеридов кожного сала. Свободные жирные кислоты долгое время

считались наиболее значимым этиологическим фактором развития воспаления при акне. Это подтверждалось результатами исследований, показавших, что они не только обладают комедоногенным эффектом, но и вызывают выраженное воспаление при внутрикожном введении, особенно жирные кислоты с длиной цепи C8-C14. Внутрикожные инъекции свободных жирных кислот в количестве, соответствующем их содержанию в сальной железе, не вызывают развития воспаления.

Большинство жирных кислот в составе себума синтезируется эндогенно в самой сальной железе, возможно, *de novo*. Жирной кислотой, которая синтезируется исключительно в сальных железах человека, считается себалеат – уникальный изомер линолевой кислоты. Сама линолевая кислота является незаменимой жирной кислотой экзогенного происхождения, т.е. она поступает в организм с пищей и доставляется к сальным железам через кровь. Клетки сальной железы, получая эту кислоту из периферической крови, где ее концентрация относительно стабильна, часть ее утилизируют, а другую часть выделяют с секретом. Помимо линолеата через кровь в сальные железы могут попадать и другие жирные кислоты. В частности, в составе кожного сала содержатся следующие жирные кислоты, не образующие ни сквален, ни эфиры воска, что является признаком их экзогенного происхождения: пальмитиновая, стеариновая и в меньших количествах миристиновая, гептадекановая. Кислоты экзогенного происхождения захватываются из крови делящимися клетками сальных желез или эпидермиса, возможно, для синтеза мембран, и со временем выделяются практически без разбавления эндогенно синтезированными в сальных железах жирными кислотами. Такие изменения происходят, если клетка относительно неактивна.

Концентрация линолевой кислоты зависит от ее количества в каждой отдельно взятой клетке сальной железы в начале дифференцировки и от степени разведения изначального количества этой кислоты липидами, синтезируемыми в последующем в каждой клетке железы. В момент деления, когда еще сохраняется контакт клетки с базальной мембраной, она имеет доступ к циркулирующим липидам, включая линолеат. Однако исследования состава кожного сала показывают, что поступление липидов из тока крови в себоциты прекращается, как только начинается синтез кожного сала. Таким образом, чем больше синтезируется кожного сала в клетке, тем больше будет разведение изначального количества линолеата. Очевидно, эндогенно синтезированные жирные кислоты кожного сала могут конкурировать с циркулирующим линолеатом за включение в структурные липиды фолликулярного эпителия.

Снижение количества линолевой кислоты приводит к повышению pH кожного сала и изменению проницаемости эпителия фолликулов. В итоге значительно нарушается барьерная функция эпидермиса и

создаются условия для роста микроорганизмов на поверхности кожи и внутри фолликулов. Кроме этого, кожное сало с низким содержанием линолеата оказывает влияние не только на поверхностный эпидермис, но и на фолликулярный эпителий. Жирные кислоты кожного сала, включаясь в состав фолликулярного эпителия, влияют на его свойства. Увеличение проницаемости фолликулярного эпителия является одним из факторов, способствующих росту популяции бактерий при увеличенной секреции кожного сала. В норме кожное сало в просвете фолликула не содержит воды и не способно поддерживать рост бактерий.

Снижение концентрации линолевой кислоты способствует также нарушению процессов ороговения в устье волосяных фолликулов вследствие недостаточной дезинтеграции десмосом кератиноцитов в роговом слое, что приводит к закупорке роговыми чешуйками фолликулярного протока и образованию микрокомедона. В результате гидролиза определенных триацилглицеролов до жирных кислот может происходить изменение физических свойств кожного сала (преобладание твердой фазы над жидкой), что также способствует образованию микрокомедонов.

При повышении секреции себума количество линолеата в эфирах восков себума снижается, а сапиената и себалеата — повышается.

В эпидермальных длинноцепочечных ацилцерамидах (церамиды EOS, EOH, EOP, содержащие в норме линолевую кислоту) у людей с повышенным салоотделением линолеат замещается сапиенатом.

Сапиенат - это характерная для человека C16 мононенасыщенная жирная кислота, основная составляющая эфиров восков и триглицеридов себума. Синтезируется клетками сальных желез из пальмитиновой кислоты путем десатурации.

Себалеат - характерная для человека C18 полиненасыщенная жирная кислота (C18:2 Δ5,6).

ГЛАВА 5. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ЛИПИДОВ КОЖИ. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ЛИПИДОВ КОЖИ. При целом ряде патологических состояний возникает нарушение гидролипидного баланса и целостности рогового слоя, приводящее к развитию **ксероза**. Клинические симптомы ксероза – появление на поверхности кожи большого количества серовато-белых чешуек самых разных размеров (от мелких до крупных), что нередко сопровождается участками покраснения и огрублением кожи. На этом фоне могут наблюдаться поверхностные, а иногда и глубокие трещины. Кожа становится тусклой, безжизненной, грубой, шероховатой и жесткой на ощупь. Это объясняется не только тем, что при повреждении рогового слоя повышается его проницаемость и в кожу начинают активно проникать микроорганизмы, токсины, аллергены (в то время как вода, напротив, активно начинает покидать эпидермис), но также тем, что повреждение рогового слоя является большим стрессом для кожи. Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости клетки эпидермиса начинают вырабатывать цитокины, которые регулируют процесс восстановления рогового слоя. При обширном или слишком частом повреждении рогового слоя эти цитокины запускают воспалительную реакцию. Исследования последних лет убедительно показали, что уменьшение продукции поверхностных липидов кожи приводит к увеличению трансэпидермальной потери воды, сухости, легкому отторжению клеток рогового слоя в виде чешуек – шелушению. Целый ряд эндогенных и экзогенных факторов могут быть причиной этого состояния. Ксеродермия может быть одним из симптомов висцеральных заболеваний. Она наблюдается у больных с эндокринопатиями (гипотиреоз, сахарный диабет), при истощающих заболеваниях, гиповитаминозах, онкологических и гематологических заболеваниях, при гепатитах и хронической почечной недостаточности. Сухость кожи характерна для лиц пожилого возраста в результате инволюционных изменений в организме. Конституционально сухая кожа, обусловленная недостаточностью эпидермального барьера, отмечается у больных атопическим и себорейным дерматитом, ихтиозом, фолликулярным кератозом, фолликулярным дискератозом Дарье и другими генодерматозами.

При повреждении рогового слоя в эпидермисе разворачивается ответная реакция, в ходе которой происходит восстановление липидных структур рогового слоя. Если восстановление происходит недостаточно быстро, то клетки эпидермиса подвергаются жесткой атаке со стороны микроорганизмов и токсинов, страдают от обезвоживания. Это, в свою

очередь, приводит к замедлению восстановления барьерного слоя. Схематически последовательность событий, приводящих к развитию патологических процессов при кожных заболеваниях, можно представить так:

1) Нарушение целостности кожного барьера (вследствие внешних воздействий или внутренних отклонений) приводит к повышению проницаемости кожи и к ослаблению сцепления между корнеоцитами.

2) Кератиноциты в норме секретируют цитокины, которые стимулируют пролиферацию клеток базального слоя и синтез липидов. Токсины и микроорганизмы, проникающие в эпидермис, повреждают кератиноциты, которые в ответ начинают секретировать цитокины, запуская воспалительную реакцию.

3) Воспаление всегда сопровождается продукцией свободных радикалов, что приводит к дальнейшему повреждению клеток. Свободные радикалы могут вызвать перекисное окисление липидов и разрушение липидных пластов.

4) Поврежденные клетки эпидермиса не могут обеспечить полное восстановление липидного барьера, поэтому эпидермис постепенно обезживается.

5) Кожа становится сухой, шелушащейся и воспаленной.

Псориаз является одним из хронических дерматозов и характеризуется повышенной сухостью кожи, воспалительной реакцией в дерме и гиперплазией эпидермиса с нарушением дифференцировки эпителиоцитов. Типичная гистопатологическая картина псориазных бляшек включает в себя гиперплазию шиповатого слоя эпидермиса (акантоз) с значительным снижением или отсутствием зернистого слоя, неполную дифференцировку кератиноцитов (паракератоз), утолщение рогового слоя (гиперкератоз) и удлинение эпидермальных гребешков, выступающих в дерму наподобие пальцев. Одновременно происходит удлинение сосочков дермы, именуемое папилломатозом. Воспалительный инфильтрат эпидермиса и дермы, а также увеличение кровоснабжения дермы с удлинненными и расширенными кровеносными сосудами в сосочках дермы — дальнейшие признаки псориаза.

Суть патогенеза кожных проявлений псориаза состоит в том, что клетки кожи больного псориазом начинают созревать и отмирать гораздо быстрее, чем это происходит у здорового человека в норме. Все это приводит к утолщению эпидермиса и образованию большого количества чешуек. В верхних слоях дермы отмечаются воспалительные изменения и пролиферация сосудов.

Существует несколько концепций происхождения псориаза. Одной из них является теория нарушения обмена липидов. У больных псориазом нарушение содержания липидов обнаружено не только в крови, но и в коже. При этом особенностью изменений в коже при псориазе являются стабильность и высокая интенсивность нарушений

обмена. Согласно ряду исследований, в очагах псориатического поражения имеется повышение уровня общего и свободного холестерина, снижение его эстерификации, накопление липопротеинов низкой плотности в клетках эпидермиса, за исключением рогового слоя, а также в дерме, вокруг кровеносных сосудов.

Некоторые авторы рассматривают этот дерматоз, как своеобразный «липоидоз кожи» или «холестероловый диатез». Хотя точный патогенез псориаза еще предстоит выяснить, различные факторы вносят значительный вклад в его развитие.

Серьезные нарушения пролиферации и дифференцировки эпидермиса при псориазе приводят к дефектам барьерной функции кожи. Трансэпидермальная потеря воды в данном случае непосредственно связана с клинической тяжестью очагов: высокий уровень трансэпидермальной потери воды наблюдается при остром экзантематозном псориазе, умеренное увеличение трансэпидермальной потери воды характерно для хронической бляшечной стадии заболевания. Зафиксированы также аномалии внеклеточных липидов рогового слоя, в частности – значительное уменьшение церамида. При электронной микроскопии выявляются тяжелые структурные изменения в межклеточных липидных пластинках. Установлена генетическая связь псориаза с комплексом эпидермальной дифференцировки lq21 – в бляшках псориаза данный комплекс демонстрирует резкое повышение экспрессии малых богатых пролином белков. В ряде исследований рассматривается также гипотеза о связи псориаза с цитокератином K17.

Выявленные нарушения имеют важное значение в развитии патологии кожи, так как эпидермальные липиды активно вовлекаются в процессы кератинизации и структуризации эпидермиса, а также принимают участие в образовании прочных связей между корнеоцитами, формируя защитный барьер кожи.

При псориазе отмечается нарушение типичного распределения липидов: жиры располагаются неорганизованно, беспорядочно и неравномерно, формируют капли разной формы и величины с большой интенсивностью свечения. Они разобщены между собой и располагаются незакономерно, напоминая хаотическую массу, что свидетельствует как о нарушениях синтеза липидов в эпидермисе, так и о серьезных изменениях в цитоархитектонике его слоев, нарушении кератинизации и сцепления эпидермоцитов. Наибольшее количество беспорядочно расположенных липидных конгломератов локализуется на границах прилегания корнеоцитов друг к другу (Рис. 1.1).

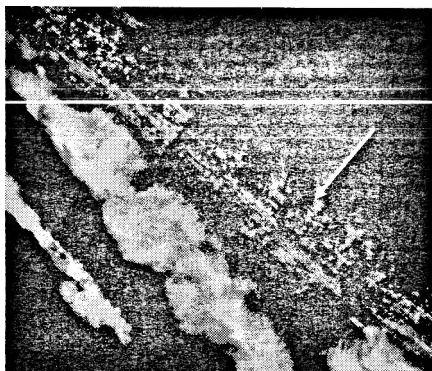


Рис. 1.1. Распределение липидов в эпидермисе кожи при псориазе (окраска нильским красным, длина волны 510-550 нм, х630)

Ихтиозы – гетерогенная группа нарушений ороговения, характеризующихся генерализованным шелушением кожи. К настоящему времени идентифицировано более 25 генов, кодирующих широкий спектр эпидермальных белков (ферменты липидного метаболизма и поперечного соединения пептидов, протеазы и их ингибиторы, эпидермальные структурные белки и белки, вовлеченные в клеточную коммуникацию, передачу сигналов и генную трансдукцию). Нарушения в любом из этих генов ведет к правитически стереотипной эпидермальной реакции с эпидермальной гиперплазией и формированием измененного рогового слоя, сопровождаясь патологической десквамацией с видимым накоплением чешуек – клиническим признаком всех ихтиозов. Частым признаком ихтиозов является отсутствие или недостаточность ламеллярных гранул.

При **атопическом дерматите** (сухая кожа) отмечается нарушение процесса дифференцировки эпидермиса, в том числе изменения в кератинах и белках рогового конверта – инволюкрине, лорикрине и филаггине, а также транслокации и трансформации липидов. При этом наблюдается нарушение биосинтеза церамидов и ацилцерамидов, что, вероятно, связано с иммунологически индуцированными изменениями в процессе дифференцировки эпидермиса. В коже больных атопическим дерматитом выявляется нарушение созревания и продвижения ламеллярных гранул. Это приводит к значительному дефициту кислотных, липидных и ферментных компонентов рогового слоя, что ведет к нарушению барьерной функции. Повышение активности дезацилазы сфингомиелина также ассоциировано с атопическим дерматитом и приводит к снижению продукции церамидов, разрушению барьера водонепроницаемости и повышает восприимчивость кожи к *S. aureus* и вырабатываемым им токсинам. Установлено, что микробы, колонизирующие как

поврежденную, так и интактную кожу больных atopическим дерматитом, секретируют фермент, разлагающий церамиды на сфингозин и жирные кислоты. Кроме того, у пациентов с atopическим дерматитом снижен уровень филагрина — предшественника природного фактора увлажнения кожи. Дефект фермента дельта-6-десатуразы — одна из причин нарушения синтеза основных жирных кислот, входящих в состав эпидермальных липидов.

При atopическом дерматите метаболизм в тельцах Одланда замедлен: межклеточные липиды синтезируются в недостаточном количестве, особенно церамиды 1 и 3-го типа. Данные изменения обусловлены нарушением метаболизма сфингомиелина и повышением содержания свободного холестерина. У больных atopическим дерматитом отмечается также дисфункция фермента Д6-десатуразы, преобразующего линолевую кислоту в γ -линолевою, что приводит к дефициту основных жирных кислот.

Другим выявленным генетическим дефектом у больных atopическим дерматитом являются мутации гена FLG, контролирующего синтез белка филагрина (от англ. filaggrin – filament aggregating protein) – протеина, способствующего агрегации филаментов. Филагрин является основным белком, при распаде которого в роговом слое эпидермиса образуются аминокислоты (компоненты натурального увлажняющего фактора), способные удерживать воду в эпидермисе. Дефицит филагрина приводит к трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), нарушению эпидермального барьера, а клинически проявляется сухостью кожи (генетически обусловленному ксерозу). Ксероз приводит к повышенной проницаемости эпидермиса для разных аллергенов, сенсибилизации и развитию аллергического состояния. Ксероз является наиболее характерным сопутствующим состоянием кожи у больных atopическим дерматитом и другими видами atopических заболеваний. Отмечено, что у лиц, страдающих atopическим дерматитом, выявлены два основных вида инактивирующих мутаций FLG-гена: R501x и 2282del4, а также еще около 40 вариантов более редких мутаций в генах, отвечающих за синтез филагрина. Отмечено, что частота встречаемости разных комбинаций мутаций генов FLG среди населения Европы значительно отличается от популяции в Азии. Около 10% людей имеют одну или две мутации в своем генотипе. Степень клинических проявлений зависит от количества мутаций в геноме: при наличии одной мутации FLG-гена отмечается синдром сухой кожи (ксероз), а наличие двух мутаций (частота встречаемости 1:400) приводит к развитию вульгарного ихтиоза.

Таким образом, можно считать, что если при ихтиозе нарушение эпидермального барьера (и, соответственно, увеличение трансэпидермальной потери воды) происходит вследствие снижения общего уровня липидов, обеспечивающих этот барьер, то при

атопическом дерматите наблюдается целенаправленное снижение лишь одного из них, а именно церамида.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ.

Патология сальных желез включает пороки развития, функциональные нарушения, дистрофические изменения, воспалительные процессы, опухолевые поражения.

К порокам развития сальных желез относят: врожденный астеатоз (отсутствие салоотделения или резкое его снижение в результате недостаточного развития сальных желез); гетеротопию сальных желез в слизистую оболочку рта и красную кайму губ (болезнь Фордайса). Появление сальных желез в слизистой оболочке полости рта не проявляется субъективно, аномалия обнаруживается случайно при осмотре в виде мелких полупрозрачных узелков бледно-желтого цвета на слизистой полости рта.

Пороки развития сальных желез могут сочетаться с другими пороками развития (болезнь Прингла, или сальная, себацейная аденома Прингла”).

На основании литературных данных пороки развития развития сальных желез можно разделить на несколько групп: 1) недостаточное развитие сальных желез; 2) пороки развития по типу гиперплазии желез; 3) гетеротопия сальных желез; 4) истинные кисты сальных желез; 5) пороки развития сальных желез, сочетающиеся с другими пороками развития.

Функциональные нарушения деятельности сальных желез обусловлены поражением ЦНС, вегетативной нервной системы, нарушениями гормональной регуляции, обмена веществ и др.

Распространенным патологическим состоянием, в основе которого лежит нарушение состояния функций сальных желез с изменением химического состава кожного сала, является себорея.

Дистрофические изменения сальных желез могут быть как результатом старения организма, так и проявлением ряда заболеваний (склеродермия, атрофия кожи, буллезный эпидермолиз и др.). Нередко дистрофические изменения сальных желез связаны с наследственными особенностями их строения и функциональной активности, в частности, истончением эпителия, как выстилающего выводные протоки этих желез, так и эпителия их секреторного отдела, со снижением секреторной функции и образованием поверхностных эпидермальных кист - милиумов.

Воспалительные процессы в сальных железах наблюдаются часто, особенно в период полового созревания на фоне себореи. Характеризуются образованием угрей, при которых воспалительный процесс может развиваться как в стенках сальных желез и окружающих их тканях, так и распространяться в глубокие слои кожи вокруг

волосяных фолликулов (индуративные угри), нередко с захватом подкожной клетчатки (флегмонозные угри).

К опухолям слюнных желез относятся доброкачественные (аденома слюнной железы) и злокачественные (базалиома и рак слюнной железы) опухоли. Аденома слюнной железы наблюдается редко, обычно обнаруживается у взрослых и пожилых людей в виде округлого, чаще единичного узелка на лице, волосистой части головы или на спине, является инкапсулированной органоидной опухолью дольчатого строения. Обычно аденома слюнной железы является одиночной опухолью. Макроскопически опухоль определяется в виде узелка в дерме, обычно овальной формы, четко ограниченного от окружающих тканей. Микроскопически практически всегда обнаруживается однотипная картина. Опухоль состоит из множества долек различной величины и формы, часто очень крупных, особенно в центральных участках. Дольки отграничены друг от друга тонкими прослойками соединительной ткани и построены из двух видов клеток, варьирующих в количественном соотношении в разных опухолях: мелких, с овальным резко окрашенным ядром и небольшим количеством цитоплазмы, и крупных, полигональных, с четкими границами, округлым светлым ядром и жиросодержащей цитоплазмой. Клетки первого типа - так называемые ростковые клетки, второго типа - зрелые. Между этими двумя типами клеток имеются переходные формы клеток, цитоплазма которых содержит небольшое количество липидов. В большинстве долек клетки первого типа локализуются на периферии, второго типа - в центре дольки, однако в некоторых дольках клетки первого типа могут встречаться в центральных отделах дольки в виде небольших тяжей или значительных скоплений.

Базалиома слюнной железы (базалиома с слюнной дифференцировкой) отличается местно деструктирующим ростом и является внутриэпидермальным раком. Характерным признаком базалиом с слюнной дифференцировкой является наличие комплексов опухоли, в которых определяются различной величины округлые клетки со светлой пенистой цитоплазмой. Часть клеток достигает значительной величины и имеет перстневидную форму за счет смещенного к периферии ядра. Между двумя этими типами клеток имеются переходные формы. А.М. Вихерт и соавт. (1973) считают характерным признаком базалиом с слюнной дифференцировкой наличие частокольчатых расположенных базальных клеток по периферии комплексов опухолевых клеток.

Рак слюнной железы - редкая разновидность рака. Многие авторы ошибочно принимают за рак эпителиому слюнных желез или базалиому с слюнной дифференцировкой. Излюбленной локализацией рака слюнной железы является кожа лица и волосистой части головы, а также кожа

половых органов. Своеобразной разновидностью рака сальных желез является рак мейбомиевых желез век.

Макроскопически рак сальных желез имеет вид одиночного узла небольшого размера. Характерным является изъязвление кожных покровов. Микроскопическое строение его характеризуется дольчатостью. Различных размеров и формы дольки отделены друг от друга тонкими прослойками соединительной ткани. В дольке выделяют два вида клеток: мелкие с гиперхромными ядрами и интенсивно окрашенной цитоплазмой и четко контурирующие крупные с мелкокапельной жировой цитоплазмой. Два типа клеток группируются в крупные либо мелкие ячейки и располагаются тяжами и колонками. Обычно мелкие клетки, аналогичные зародышевым клеткам аденом, лежат по периферии клеточных комплексов. Ядра мелких клеток полиморфные, с большим количеством митозов, главным образом патологических. Хроматин в ядрах распределен беспорядочно в виде глыбок разной величины. В части случаев гиперхромных клеток мало, а основная масса опухолевых комплексов представлена очень крупными, резко полиморфными клетками, местами многоядерными. Цитоплазма таких клеток мелкозернистая или пенистая с наличием неокрашенных участков.

В центральных отделах долек клетки крупнее и светлее. Их цитоплазма неравномерно зернистая или пенистая, содержит большое количество нейтрального жира. Местами встречаются перстневидные клетки, а также клетки в состоянии некролиза: с нечеткими границами очертаниями ядер, пикнотичными ядрами или безъядерные погибшие клетки. В целом клетки дольки имеют признаки резко выраженной атипии.

В строме опухоли и в дерме вокруг нее обнаруживаются лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты. Эластические волокна в строме отсутствуют, в дерме вокруг опухоли они разрежены. Опухоль обладает выраженным инфильтративным ростом, проникая в виде тяжей в глубокие слои дермы.

Понятие **“себостаз”** (уменьшенное образование липидов сальных желез) и **“атопический ксероз”** (уменьшенное образование керамидов рогового слоя и липидов кожного сала) не должны применяться как синонимы, поскольку в их основе лежат различные этиопатогенетические липидобиохимические нарушения.

При себостазе из-за пониженного образования сала кожа и волосы становятся сухими. Часто также понижена и секреция потовых желез (гипогидроз). Если вследствие частого приема ванны или душа с использованием мыла или пенообразующих шампуней происходит слишком сильное обезжиривание рогового слоя, возрастает потребность в смазке кожи лосьонами или кремами. Большая часть пациентов с себостатическим типом кожи имеет атопический диатез.

Часто встречается атопически сухая кожа (*атопический ксероз*). При таком типе кожи уменьшено не только образование сала, но и образование барьерреактивных эпидермальных липидов рогового слоя, в частности керамидов. При обычных гигиенических мероприятиях, чаще всего зимой, из-за возникающего обезжиривания рогового слоя возрастают нарушения эпидермального барьера проницаемости, что приводит к состоянию экссикации (иссушивания) с зудом и картиной ограниченного шелушения. Сильна также склонность к экссикационным экзематидам на боковых участках предплечий, туловища и голеней.

Часто себостазу сопутствует вульгарный ихтиоз. Вследствие сухости обсеменение себостатической кожи патогенными микробами затруднено. Атопически сухая кожа, напротив, вследствие иммунологической недостаточности имеет повышенное число микробов, особенно *Staphylococcus aureus*. Лица с себостазом редко страдают заболеваниями себорейного круга, такими как вульгарное акне, себорейная экзема или розацеа. Трудность часто представляет комедонолитическое лечение акне у пациентов с атопическим диатезом, поскольку они плохо переносят раздражающие и отшелушивающие средства.

Под **себореей** понимают болезненное состояние кожи, связанное с гиперпродукцией сальными железами кожного сала с измененным химическим составом. Таким образом, патологические изменения при себорее связаны с количественными и качественными изменениями кожного сала.

При повышенном производстве сала на участках, богатых сальными железами кожа, сильно блестит. Если провести пальцем по нозолабиальным складкам, лбу, ушным раковинам или ложбинке на груди, то ощущается жирная сальная пленка. Блеск этой сально-потовой пленки часто косметически нарушает вид лица. При выраженной себорее волосы после каждого мытья становятся жирными, слипаются и теряют свою форму. Одновременно с повышенной жирностью кожи головы часто наблюдается жирное шелушение. При себорее и недостаточной гигиене ощущается неприятный запах тела. Летом в горячих климатических условиях себорея особенно выражена, она заметна однако лишь из-за сильного потения. В прохладные зимние месяцы она не так бросается в глаза.

При себорее существенно изменяется состав кожного сала. По сравнению со здоровыми лицами у больных себореей в кожном сале отмечается заметное повышение количества андрогенов и снижение эстрогенов. Это свидетельствует об усилении экскреции андрогенов сальными железами. Однако качественные изменения кожного сала при себорее касаются прежде всего концентрации ненасыщенной жирной кислоты - линолевой. В составе кожного сала изменяется соотношение между высшими и низшими жирными кислотами в связи с увеличением

концентрации высших свободных жирных кислот. При себорее в кожном сале уменьшается концентрация линолевой кислоты, что приводит к увеличению pH кожи, изменению проницаемости эпителия, росту микроорганизмов на поверхности кожи.

Причина себореи неизвестна. Важную роль играют наследственные факторы, а также действие различных гормонов. Определенную роль в развитии себореи играют эмоциональные факторы, различные расстройства со стороны нервной системы.

Акне представляет собой заболевание волосяных фолликулов и сальных желез. В патогенезе акне имеют значение четыре взаимосвязанных фактора: *патологический фолликулярный гиперкератоз, избыточное образование секрета сальных желез, размножение Propionibacterium acnes (P. acnes) и воспаление*. Кроме этого, на характер и объем секреции сальных желез влияют андрогены, что также может играть важную роль в патогенезе акне, хотя данный механизм остается неясным.

Наиболее ранние изменения при акне заключаются в патологической гиперкератинизации фолликулярного эпителия, что приводит к закупорке роговыми чешуйками фолликулярного протока и образованию микрокомедона. При дальнейшем увеличении микрокомедон развивается до клинически видимого закрытого комедона (белая головка) или открытого комедона (черная головка). Пролиферация *P. acnes* и образование медиаторов воспаления в заблокированной сальной железе приводят к возникновению угревых поражений (папула, пустула, киста).

В норме в просвете фолликулярного канала имеется тонкий слой, состоящий из корнеоцитов, которые легко отторгаются. При комедонообразовании замедляется отторжение корнеоцитов. Такое сильное сцепление клеток происходит вследствие нарушения качественного и/или количественного состава межклеточных липидов, а также вследствие недостаточной дезинтеграции десмосом кератиноцитов в роговом слое. Таким образом, нарушение нормального отшелушивания корнеоцитов способствует ретенционному гиперкератозу. Оба процесса - гиперкератоз и усиливающееся сцепление корнеоцитов - приводят к закупорке протока сальных желез роговыми массами и образованию микрокомедонов. При гиперкератозе акроинфундибулома выводное отверстие становится расширенным, и первыми видимыми высыпаниями будут открытые, а не закрытые комедоны. Визуально открытые комедоны выглядят как небольшие черные головки диаметром 1-3 мм. При гиперкератозе инфраинфундибулома выводное отверстие не расширяется, и постепенно весь канал наполняется дентритом и салом. Так формируются закрытые комедоны. Визуально закрытые комедоны выглядят как мелкие элементы до 2 мм в диаметре, напоминающие белые головки. В дальнейшем закрытые комедоны превращаются в

воспалительные папуло-пустулезные элементы или трансформируются в открытые комедоны. В закрытых комедонах дренаж сала и продуктов жизнедеятельности *P. acnes* полностью блокирован. К тому же закупорка протоков сальных желез ведет к полному прекращению доступа воздуха в их полость. Создавшиеся бескислородные условия являются оптимальными для быстрого размножения *P. acnes*.

Избыточная продукция кожного сала играет дополнительную роль в патогенезе акне. У больных, страдающих акне, значительно увеличивается образование кожного сала, что обычно коррелирует с тяжестью заболевания. Секреция сала зависит от многих факторов: возраста, пола, температуры, биологического ритма (высокая секреция сала утром и низкая - вечером). Секрет сальных желез является субстратом для размножения *P. acnes*. При этом происходит гидролиз кожного сала бактериальными липазами до свободных жирных кислот, которые в свою очередь способствуют воспалению и образованию комедонов. Более того, при увеличении секреции кожного сала снижается концентрация линоленовой кислоты, что, как было постулировано, является триггерным фактором фолликулярного гиперкератоза.

Хлоракне - форма акне, вызванная контактом с галогенизированными углеводородами, некоторые из них являются сверхактивными токсинами. Прежде акне, связанные с попаданием в организм галогенов, называли бромистыми угрями (более тяжелые формы - бромодермой), поскольку основной причиной развития этого процесса был прием бромидов в качестве седативных препаратов. Кроме того, описывали появление высыпаний на коже при профессиональном контакте с этими веществами. Провоцирующими агентами чаще всего являются фунгициды, инсектициды, гербициды, электроизоляционные материалы.

Клинические проявления различают в зависимости от природы вещества и интенсивности воздействия.

ГЛАВА 6. БЕЛАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ КОЖНОГО ПОКРОВА

Белая жировая ткань представляет собой разновидность соединительной ткани, являясь соединительной тканью со специальными свойствами. В ней преобладающими клетками являются белые адипоциты. Как и все соединительные ткани, она состоит из клеток и межклеточного вещества. Состав межклеточного вещества аналогичен таковому в РСТ. Среди клеток преобладают адипоциты, но встречаются и все другие клетки, характерные для РСТ. БелЖТ так же, как и РСТ, является камбиальной тканью. В ней имеются стволовые клетки (стромальные стволовые клетки жировой ткани, ССКЖТ), которые способны к митотическому делению и могут дифференцироваться не только в белые адипоциты, но в ряд других клеток организма. В БелЖТ деление этих клеток осуществляется в процессе эмбрионального развития и при половом созревании. Считалось, что в другие периоды жизни клетки-предшественники не размножаются, и дальнейшее увеличение объема белой жировой ткани происходит за счет увеличения размеров предсуществующих белых адипоцитов. Такое изменение жировой ткани называют **гипертрофическим ожирением**. Однако в последнее время считается, что процесс гипертрофии адипоцитов не является бесконечным, и при некотором критическом объеме в них жира в жировую ткань поступает сигнал к размножению, и образуются новые жировые клетки. Их количество может возрасти в несколько раз: например, у худощавого взрослого человека имеется примерно 35 миллиардов жировых клеток, тогда как их число у страдающего выраженным ожирением человека может достигать 125 миллиардов. Это изменение жировой ткани носит название **гиперпластического (гиперцеллюлярного) ожирения** и может возникнуть в любом возрасте. Показано, что вновь образовавшиеся белые адипоциты при похудении не исчезают, а лишь уменьшаются в размере, превращаясь в фибробластоподобные клетки. В последнее время из БелЖТ получают стволовые клетки, которые планируется широко использовать в лечебных мероприятиях.

Распределение БелЖТ. Белая жировая ткань находится в подкожной жировой клетчатке (гиподерме), сальнике, межмышечно, в стенках внутренних органов и т.д. Эта ткань составляет основную долю жировой ткани организма и встречается практически повсеместно (Рис. 6.1, 6.2). Нормальный жировой слой в теле необходим для тепловой и механической изоляции (например, поддержания почек в правильном положении), а главным образом как запас энергии (депо жира). Примерно половина всего жира находится в коже (гиподерме). Его часто называют подкожным жиром, что терминологически неправильно, поскольку гиподерма является третьим слоем кожи, а не подкожной жировой тканью, и ее граница с дермой неотчетливая. В жировой ткани

идет постоянный и интенсивный обмен веществ, заключающийся в синтезе жиров и их расщеплении. За счет этих процессов поддерживается энергетический и водный гомеостаз, необходимый для жизнедеятельности организма. У детей энергия, выделяемая при распаде жира БелЖТ, используется также для роста организма. В гиподерме БелЖТ обнаруживается практически повсеместно, за исключением век, мошонки, полового члена, большей части ушной раковины (имеется только в мочке).

Распределение и степень развития белой жировой ткани гиподермы неодинаковы в различных участках кожного покрова и имеют половые, возрастные и сезонные особенности, а также зависят от питания, двигательной активности, уровня стрессорных ситуаций. У человека областями, где она развита в большей степени, являются нижняя часть передней стенки живота, ягодицы, бедра, подмышечные области, ладони, стопы. У упитанных индивидуумов жировая ткань гиподермы формирует почти сплошной жировой слой, так называемый *panniculus adiposus* (лат. **panniculus** – **ткань, тканевой слой**; **adeps** – **жир, сало**); кстати, воспаление белой жировой ткани называется **панникулитом**. В подвижных участках кожного покрова гиподерма пронизана туго натянутыми пучками коллагеновых волокон, прикрепляющих кожу к фасциям и надкостнице. Там же, где кожа более подвижна, но имеет мало жировых отложений, в жировой клетчатке преобладает рыхлая соединительная ткань. Однако в большинстве участков кожного покрова БелЖТ состоит из жировых долек, форма и расположение которых определяются ходом кровеносных сосудов, положением соединительнотканной ткани, окружающей эти дольки, и механическими факторами. Жировые дольки густо оплетены кровеносными сосудами. Там, где гиподерма отсутствует, волокна нижних отделов дермы вплетаются в подлежащие подкожные мышцы, которые обуславливают подвижность этих участков кожи.

Степень развития белой жировой ткани в гиподерме у животных зависит от среды обитания. Так, у животных, обитающих в умеренных и полярных зонах земного шара, толщина гиподермы и количество в ней жировых клеток максимальны. У водных млекопитающих, живущих в холодных водах Арктики и Антарктики, слой подкожной жировой клетчатки достигает огромной толщины (у некоторых китов - до 50 см). Существуют также половые различия в толщине жировой клетчатки. У самцов ее развитие в среднем на 5% меньше, чем у самок. Кроме того, у самцов гиподермальная жировая ткань беднее жиром. С возрастом количество этой ткани постепенно увеличивается. Ее содержание определяется также особенностями питания и метаболизма, стереотипа поведенческих реакций человека, типом нервной деятельности и сезоном. Сезонные различия в содержании гиподермального жира наиболее характерны для диких млекопитающих, однако имеют место и

у человека. Как правило, в зимнее время толщина подкожного слоя БелЖТ увеличивается. В среднем масса гиподермальной жировой клетчатки составляет 10-20% от общей массы тела, но у некоторых индивидуумов, страдающих ожирением, эта цифра существенно выше. У худощавых мужчин на долю жировой ткани приходится 15-20% веса тела, у женщин — 25-30%.

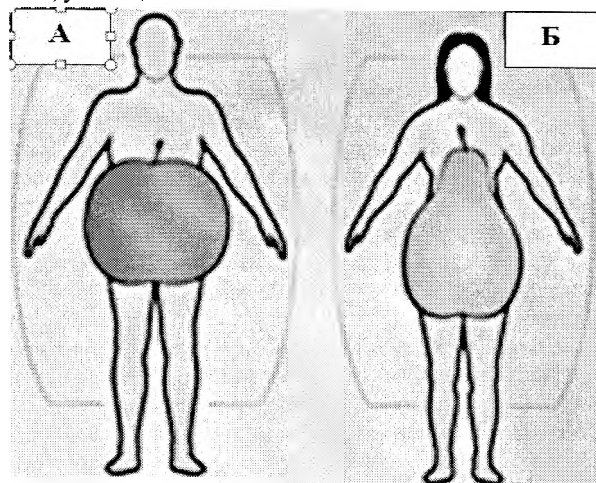


Рис. 6.1.
Распределение
жировой ткани
гиподермы у
мужчины (А, по
типу «яблока») и
у женщины (Б, по
типу «груши»)

У плода БелЖТ
начинает
формироваться
в последнем
триместре
внутриутробной
жизни. В
первый год
постнатальной

жизни происходит увеличение объема этой ткани, однако с началом активной физической деятельности, в частности, хождения, игр, запасы жировой ткани уменьшаются, к трехлетнему возрасту ребенка - значительно, до такой степени, что, как правило, становятся отчетливо видны ребра. Толщина гиподермы в этом возрасте не превышает нескольких миллиметров, и в последующие несколько лет увеличивается незначительно. В 8 лет она одинакова у мальчиков и девочек. К началу пубертатного периода (периода полового созревания) объем гиподермальной БелЖТ существенно увеличивается, что создает резервы энергии для быстрого роста организма. Жировые запасы возрастают больше у девочек, и эта предрасположенность сохраняется у женщин на всю жизнь. У тучных детей в предпубертатный период утрачивается разница между типом строения тела мальчиков и девочек, и у мальчиков, как и у девочек, жир в большей степени откладывается на животе, боках, бедрах и груди.

У взрослых мужчин в гиподерме количество БелЖТ больше в верхней части тела (**андронидный тип**), тогда как у женщин – в области ягодиц и бедер (**гинеонидный тип**, см. рис. 2). Этот характер распределения жировой ткани в организме определяется половыми гормонами и гормонами коры надпочечников. Существует также смешанный тип распределения жировой ткани в гиподерме, при котором она распределяется равномерно по всему телу.

Жировая ткань участвует во всех процессах, связанных с обменом нейтральных жиров (**триацилглицеролов**) в организме: поглощении их из крови, биосинтезе, депонировании и мобилизации.

Больше всего жировых отложений содержится под кожей в области живота (Рис. 3). Жировой слой у тех, кто страдает излишним весом, может достигать толщины в 15-20 см.

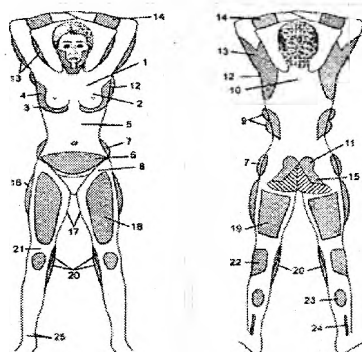


Рис. 6.2. Зоны локальных отложений жировой ткани на туловище и конечностях у женщины

- 1 - верхнегрудная;
- 2 - грудная;
- 3 - подгрудная;
- 4 - наружная грудная;
- 5 - надчревная;
- 6 - подчревная;
- 7 - заднебоковые отделы туловища (фланки);
- 8 - подвздошные;
- 9 - подлопаточная;
- 10 - задняя шейно-грудная;
- 11 - крестцовая;

- 12 - подмышечные;
- 13 - задняя поверхность плеча;
- 14 - передняя поверхность предплечья;
- 15 - ягодичная область;
- 16 - наружная поверхность бедра;
- 17 - внутренняя поверхность бедра;
- 18 - передняя поверхность бедра;
- 19 - задняя поверхность бедра;
- 20 - внутренняя поверхность коленного сустава;
- 21 - надколенная;
- 22 - подколенная ямка;
- 23 - икроножная;
- 24 - заднеподъязычная;
- 25 - переднеподъязычная.

Источники развития БелЖТ. Развитие БелЖТ в эмбриональном и постэмбиональном периоде онтогенеза. Белая жировая ткань образуется из мезенхимы. Как известно, мезенхима как тканевой зачаток является неоднородной по происхождению, поэтому и БелЖТ различается по источникам развития. БелЖТ гиподермы образуется из дерматомной мезенхимы, клетки которой распространяются под кожной эктодермой и дифференцируются вначале в предадипоциты, а затем в адипоциты. Внутренняя БелЖТ, надо полагать, формируется из спланхнотомной мезенхимы и возможно, из энтомезенхимы, т.е. из мезенхимы, возникающей из кишечной трубки. Однако в какой степени это предположение справедливо, трудно сказать. Даже если оно справедливо, то непонятно, каково соотношение

белой жировой ткани, развивающейся из спланхнотомы, и развивающейся из кишечной энтодермы.

При генезе БелЖТ мезенхимные клетки превращаются в **малодифференцированные фибробласты**, или **фибробластоподобные клетки**. Часто их называют **адвентициальными (периваскулярными) клетками**. Эти клетки располагаются вокруг кровеносных микрососудов и делятся митозом, а затем дифференцируются в **преадипоциты**. Последние прекращают делиться и постепенно превращаются в зрелые адипоциты (Рис. 6.3).

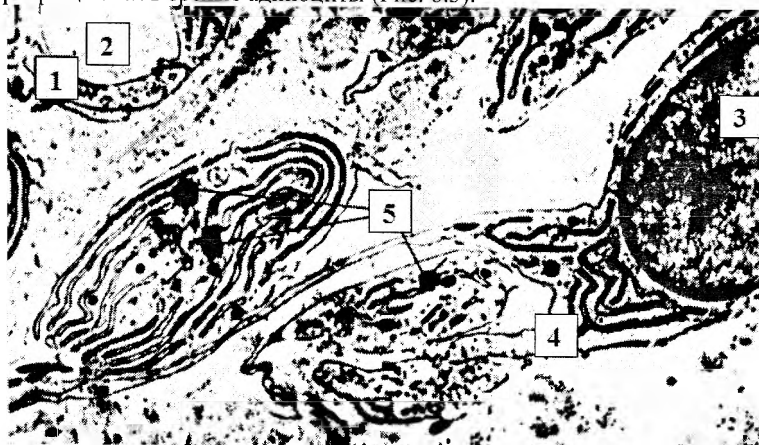


Рис. 6.3. Превращение адвентициальной клетки в белый адипоцит (начальная стадия). Электронная микрофотограмма. X13000.

1 – эндотелиоцит гемокapилляра; 2 – просвет гемокapилляра; 3 – ядро адвентициальной клетки; 4 – эндоплазматическая сеть; 5 – накопление в адвентициальной клетке жировых капель (по Н. Наполитану)

По данным, приведенным в фундаментальных монографиях [Герке П.Я., 1957; Калантаевская К.А., 1972; Станек И., 1975; Соколов В.Е., 1973; Соколов В.Е. и соавт., 1988, Фалин Л.И., 1976], у плодов человека подкожная жировая ткань начинает развиваться примерно на 3-4-м месяцах беременности асинхронно. Вначале она появляется в области головы и шеи (14-я неделя эмбриогенеза), затем в коже туловища (15-я неделя), а на 16-й неделе она обнаруживается в коже конечностей (Рис. 6.4). В коже носа, подбородка, верхней и нижней губ, головки полового члена и мошонки подкожная жировая ткань в эмбриональном периоде отсутствует. Зачатки жировой ткани, получившие название **жировых органов** (в правомочности этого термина можно сомневаться, поскольку никакой органной структуры там нет), характеризуются наличием в их составе сети мелких кровеносных сосудов и микрососудов, вокруг которых располагаются мезенхимные клетки звездчатой или веретеновидной формы, которые контактируют друг с другом с

помощью отростков. Образуется ложный синцитий, который заполняет все промежутки между капиллярными петлями. Уже на ранних этапах развития БелЖТ, задолго до появления в клетках жира, закладки жировой ткани отчетливо определяются на гистологических препаратах своей округлой формой и более бледной окраской. Очень часто вблизи развивающейся БелЖТ определяются эритробластические островки, а также группы зернистых лейкоцитов. В связи с этим предполагается, что между развивающейся жировой тканью и кроветворной тканью, которая в эмбриогенезе формируется в коже, существует тесная связь.



Рис. 6.4. Начальная стадия развития жирового органа в коже подошвы плода длиной 165 мм. Окраска гематоксилин-эозином Фаллиа Л.И. (1976).
1 – жировые клетки; 2 – капиллярные петли

В процессе дифференцировки в цитоплазме преадипоцитов экспрессируется активность ферментов биосинтеза липидов: липопротеинлипазы,

моноацилглицеролипазы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы. Только после этого происходит синтез и накопление триацилглицеролов. Превращение мезенхимных клеток в типичные жировые клетки связано с постепенным накоплением в них жира. Первые капельки жира появляются как в теле мезенхимной клетки, так и в ее отростках. Эти капельки быстро сливаются друг с другом с образованием одной крупной капли. В ходе дифференцировки адипоциты теряют отростки, щелевидные соединения, которые были между ними, также исчезают. Клетки приобретают сферическую форму.

Постепенно увеличивающаяся в размерах жировая капля оттесняет ядро и большую часть цитоплазмы на периферию, и жировые клетки приобретают типичную для них перстневидную форму.

Дифференцировка адипоцитов связана также с перестройкой цитоскелета, качественным изменением синтеза белков. Так, происходит угнетение синтеза коллагенов I и III типов и фибронектина, усиливается синтез коллагенов IV и VI типов энтактина/нидогена, участвующих в синтезе базальной мембраны адипоцитов. Размеры адипоцитов

увеличиваются в 7-10 раз. В то же время возрастает и общая масса БелЖТ (до 100 раз). Развитие адипоцитов из предшественников контролируется молекулами клеточной адгезии, обеспечивающими адгезивные взаимодействия типа “клетка-клетка” и “клетка-межклеточное вещество”. Адгезионные взаимодействия адипоцитов с другими клетками и межклеточным веществом соединительной ткани имеют большое значение для дифференцировки клеток, оказывая влияние на их цитоскелет через трансмембранные рецепторы интегрины. Кроме того, дифференцировка адипоцитов находится под гормональным контролем. Гормонами, контролирующими этот процесс, являются гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, тиреоидные гормоны.

Появлению в цитоплазме адипоцитов жировых включений предшествует накопление в них гликогена. Его много также и в цитоплазме молодых адипоцитов, уже содержащих достаточно крупные жировые капли. Однако по мере накопления в клетках жира содержание гликогена в адипоцитах постепенно падает, и в зрелых клетках новорожденных детей гликоген, как правило, отсутствует. Нет его и в адипоцитах взрослых индивидуумов.

Во второй половине беременности происходит значительное увеличение толщины подкожной жировой клетчатки, которая тонкими прослойками РСТ разделена на дольки и содержит большое количество кровеносных сосудов с резким преобладанием капилляров (Рис. 6.5).

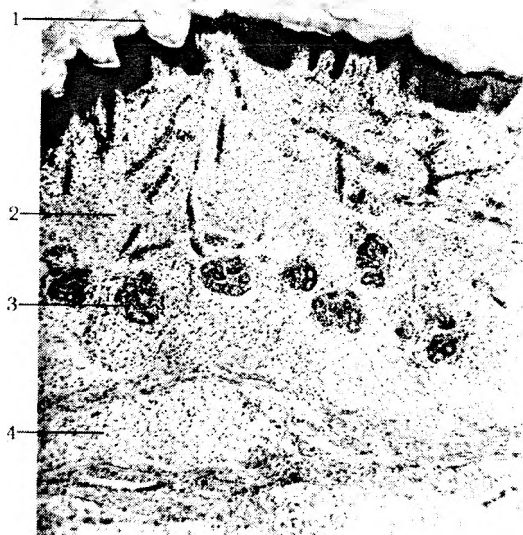


Рис. 6.5. Кожа пальца руки плода длиной 240 мм (по Л.И. Фалину)

1 – эпидермис; 2 – дерма;
3 – потовая железа; 4 – жировая ткань гиподермы

До 28 недель беременности человеческий плод неспособен синтезировать необходимое количество жирных кислот, и значительные отложения жира в подкожной клетчатке отсутствуют. Наиболее

значительное образование жира происходит в последние 2-3 месяца внутриутробной жизни индивидуума. В это время объем жирового депо в гиподерме возрастает в 10-15 раз. Увеличиваются также количество и размеры белых адипоцитов. Средний диаметр жировых клеток с 40 мкм на 25-й неделе увеличивается до 50-80 мкм к моменту рождения. Поэтому слабое развитие у новорожденного жировой ткани является признаком недоношенности. После рождения число мелких адипоцитов снижается, а число крупных, напротив, возрастает. После полового созревания возникают регионарные различия в содержании подкожной жировой ткани, которые обусловлены дифференцированной чувствительностью адипоцитов к гормональным воздействиям.

Показательны данные, выражающие отношение «тощей» массы организма, т.е. массы организма без жировой ткани, к массе жировой ткани. Установлено, что, начиная от 13 недель эмбриогенеза и до середины внутриутробной жизни, отмечается преимущественно накопление «тощей» массы.

В конце внутриутробного периода происходит бурный рост объема БелЖТ. Это происходит и в первые два года жизни ребенка, после чего, наблюдается постепенно увеличение «тощей» массы, достигающей максимума к четырем годам жизни ребенка. Далее указанный цикл повторяется: отмечается преобладание отложения жира между шестью и десятью годами и «тощей» массы между 12 и 14 годами. В то же время к 16 годам вновь нарастает липогенез. Эти данные свидетельствуют о важной роли белой жировой ткани в процессе пренатального и постнатального развития человека.

Превращение адипоцитов, подобное описанному при эмбриональном гистогенезе БелЖТ, наблюдается в них также в постнатальном онтогенезе. Оно имеет место после длительного голодания с последующим переходом к обычному пищевому режиму. В этом случае при голодании **монолокулярные адипоциты** (содержащие одну жировую каплю) становятся вначале **мультилокулярными** (содержащими много жировых капель), а потом превращаются в фибробластоподобные клетки. Затем, при поступлении в организм пищи, они из фибробластоподобных клеток превращаются в белые монолокулярные клетки через стадию мультилокулярных адипоцитов.

В старости может наблюдаться как гипертрофия, так и гипотрофия БелЖТ. Показана способность адипоцитов к апоптозу. У взрослых людей жировые клетки не делятся, но есть данные о том, что новые адипоциты у них могут образоваться из адвентициальных клеток путем накопления в них жира (Рис. 6.6).

Отсутствуют точные указания также на то, каково происхождение межклеточного вещества БелЖТ. Как известно, в последнее время считается, что в постнатальном периоде онтогенеза белые адипоциты развиваются из фибробластоподобных клеток. Можно предположить,

что именно последние и создают межклеточное вещество БелЖТ на том этапе ее развития, пока фибробластоподобные клетки еще не превратились в типичные адипоциты.

Существует два периода активного размножения **жировых клеток-предшественников**, и соответственно, увеличения количества адипоцитов:

- период эмбрионального развития
- период полового созревания.

В другие периоды жизни человека, как считается, обычно размножения клеток-предшественников не происходит. Накопление жира происходит только путем увеличения размеров уже существующих жировых клеток. Такой рост жировой ткани называется **гипертрофическим**.

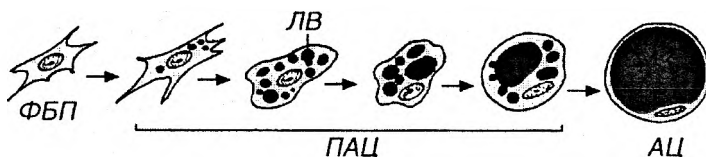


Рис. 6.6. Образование клеток БелЖТ из фибробластоподобного предшественника (ФБП) путем постепенного накопления липидных включений. При липогенезе формируются отдельные жировые капли, которые сливаются в единую каплю, оттесняющую ядро и большую часть органелл к одному из полюсов. Клетка приобретает перстневидное строение. Предполагается, что при голодании, вызывающем усиление липолиза, возможны обратные морфологические преобразования с формированием множественных липидных капель из одной с последующим их уменьшением и исчезновением. ПАЦ – преадипоциты, АЦ – адипоцит (по В.Л. Быкову)

Однако никакая клетка не может увеличиваться до бесконечности. Когда количество жира в клетке достигает критической массы, клетки-предшественники получают сигнал, и начинают размножаться, давая рост новым жировым клеткам. Такой тип роста жировой ткани, за счет увеличения количества жировых клеток, называется **гиперпластическим (гиперцеллюлярным)**. В настоящее время доказано, что он может иметь место в любом возрасте. Так, у худого взрослого человека имеется около 35 миллиардов жировых клеток. У человека, имеющего выраженное ожирение, количество жировых клеток может достигать 125 миллиардов, то есть в 4 раза больше. Вновь образованные жировые клетки обратному развитию не подлежат и сохраняются на всю жизнь. Если человек худеет, то они лишь уменьшаются в размерах. В таблице 1 показаны изменения общей массы тела человека и массы жировой ткани в постнатальном онтогенезе.

Функции белой жировой ткани. Функции белой жировой ткани следующие.

1. Депонирующая функция БелЖТ достаточно разнообразна. Она играет роль депо для: 1) питательных веществ липидов (*трофическая функция*, Рис. 6.7). Жир является весьма удобным субстратом для запасаения питательных веществ и энергии. Во-первых, он гораздо более

легкий, чем белки и углеводы, во-вторых, при его распаде образуется значительно больше энергии, чем при распаде белков и углеводов, в-третьих, в расчете на единицу энергии, образующейся при метаболизме липидов, они обладают меньшим объемом, чем белки и углеводы. 90-99% липидов БелЖТ являются триацилглицеролами (триглицеридами по старой терминологии), которые при температуре тела находятся в жидком состоянии. При голодании или физической нагрузке определенные гормоны (адреналин, глюкагон, соматотропный гормон) стимулируют мобилизацию жира из белой жировой ткани. Это означает, что в поверхностных слоях жировой капли молекулы жиров разрушаются до жирных кислот и глицерина. Последние покидают адипоцит, с кровью доставляются в другие органы (мышцы, сердце, печень и т. д.) и используются там в качестве источников энергии;

Таблица 1. Изменения содержания белого жира в постнатальном онтогенезе

Изменения содержания жира				
Изменение общей массы тела		+	0	-
	+	Переедание Ожирение Беременность Половое созревание у девочек		Увеличение уровня андрогенов, гормона роста Половое созревание у мальчиков Физические упражнения
	0		Состояние равновесия	
	-	Старение Поражение ЦНС Невесомость Малоподвижность		Недоедание Анорексия Гибернация

Примечание: «+» - увеличение, «-» - уменьшение содержания жира.

2) белые адипоциты депонируют воду; при распаде жиров образуется достаточно большое ее количество; 3) депонирование жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К, а также каротиноидов; благодаря последним жировая ткань часто имеет желтоватый цвет, 4) депо стероидных гормонов, особенно женских половых гормонов (эстрогенов).

2. Энергетическая функция. При распаде жира образуется большое количество энергии. Так при расщеплении 1 г жиров выделяется 9,3 ккал, тогда как 1 г углеводов дает только 4,1 ккал. В литературе приводятся сведения, что у худощавого взрослого человека, имеющего 15 кг белой жировой ткани, в ней потенциально содержится более 460 мегаджоулей (или 110 тыс. килокалорий) запасов энергии, которая может обеспечить существование в течение примерно 2 месяцев при условии ежедневных затрат 8,37 мегаджоулей (2 тыс. килокалорий) в день.

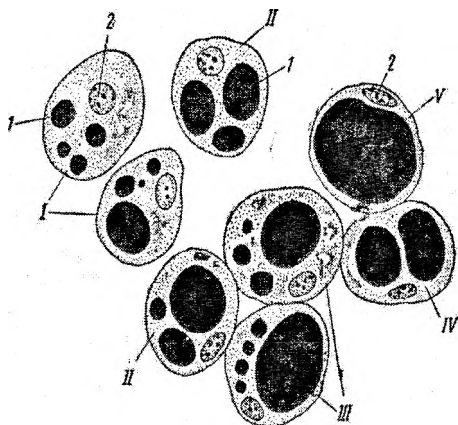


Рис. 6.7. Накопление липидов в адипоцитах подкожной жировой клетчатки (гиподермы) белой крысы. I-V - последовательные этапы накопления жира в клетках. Препарат обработан осмием.

I - капли жира, 2 - ядра жировых клеток

3. Терморегулирующая функция заключается как в термоизоляции из-за низкой теплопроводности жира, так и в термопродукции в

холодной атмосфере при усилении метаболизма жира. БелЖТ является главным теплоизолятором тела человека, потому что проводит тепло в три раза хуже, чем другие ткани. Степень изоляции зависит от толщины слоя гиподермальной жировой клетчатки. Например, человек с двухмиллиметровым слоем подкожного жира будет чувствовать себя максимально комфортно при 15 ° С, тогда как с одномиллиметровым - 16 ° С.

4. Защитно-механическая, опорная и пластическая функции состоят в механической защите тех органов, которые окружает белая жировая ткань. Эта ткань существенно смягчает механические воздействия на отдельные органы и организм в целом. При резком исхудании может происходить смещение органов, фиксируемых этой тканью (например, почек), что ведет к нарушению их функций. Пластическая функция заключается в том, что БелЖТ замещает ткань

некоторых органов при их инволюции. Примерами являются тимус, молочные железы, костный мозг

5. Косметическая функция: подкожный жир участвует в образовании формы тела, а также в проявлении вторичных половых признаков (Рис 6.8).

6. Регуляторная функция. Эта функция установлена для костного мозга, в котором БелЖТ является одним из компонентов стромы этого органа, и, таким образом, формирует микроокружение для развивающихся форменных элементов крови. Она обеспечивает их питательными веществами и ростовыми факторами. Одновременно белая жировая ткань участвует в регуляции поступления форменных элементов в кровоток. Это происходит в результате изменения давления в мелких полостях кости за счет увеличения и уменьшения объема адипоцитов.

6. В последнее время установлена **эндокринная функция** белой жировой ткани: в ней синтезируются эстрогены и совокупность гормонов, которые объединяются в группу **адипоцитокинов** (адипокинов).

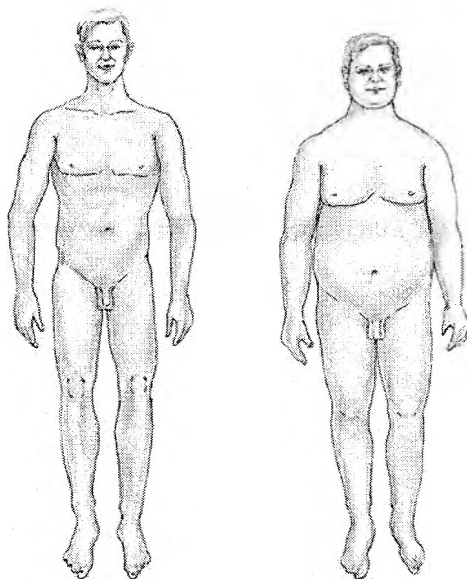


Рис. 6.8. Рисунок иллюстрирует различия в форме тела двух мужчин с различным содержанием БелЖТ

Существует два типа адипоцитокинов: специфические для жировой ткани биологически активные вещества, которые являются истинными адипоцитокинами, и другие, которые интенсивно секретируются жировой тканью, но не являются специфическими для нее. Специфическими для жировой ткани адипоцитокинами

являются, например, адипонектин и лептин, не являющимися таковыми - ингибитор-1 активатора плазминогена (ИАП-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α).

Важная роль адипоцитокинов подтверждается тем, что жировая ткань является крупнейшей структурой в организме человека и

животных, и общее количество адипоцитокинов, секретируемое ею, огромно. И поскольку каждый адипоцит связан с гемокapилляром, адипоцитокины, секретируемые адипоцитами, сразу поступают в системный кровоток, оказывая свое влияние на клетки и ткани. Адипоцитокины участвуют в гуморальной регуляции гомеостаза всеми известными способами, присущими этой регуляции: аутокринно, паракринно и эндокринно.

В настоящее время известно более 50 адипокинов. Они обладают разнообразными биологическими эффектами и влияют на выраженность процессов во многих органах прямо или через нейроэндокринные механизмы, взаимодействуя с гормонами гипofиза, инсулином, катехоламинами и др. Имея паракринный, аутокринный и эндокринный механизмы действия, адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания крови, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др.

Установлено, что адипокины играют определенную роль в патогенезе ожирения и сопутствующих ему заболеваний.

Жировая ткань вовлечена в гормональную регуляцию гомеостаза посредством расположенных в ее клетках рецепторов к гормонам и аутокоидам. В БелЖТ обнаружены рецепторы к следующим гормонам, цитокинам и нейромедиаторам: 1) мембранные: к инсулину, глюкагону, гормону роста, тиреотропину, гастрину, лептину; к цитокинам - интерлейкину-6 (ИЛ-6), фактору некроза опухоли (ФНО); к нейромедиаторам катехоламинам - α - и β -адренорецепторы; 2) ядерные: к эстрогенам, андрогенам, глюкокортикоидам, прогестерону, витамину D.

Часть из указанных на рисунке 8 веществ продуцируется преимущественно адипоцитами, а часть – другими клетками, входящими в состав соединительнотканых перегородок. Так, продукция лептина адипоцитами значительно превышает таковую у соединительнотканых клеток, секреция адипонектина теми и другими примерно одинакова, а продукция ФНО и ИЛ-6 в жировых клетках существенно слабее, чем в нежировых (до 5-10 раз). Следует отметить, что имеет значение топография жировотложения. Концентрация некоторых адипоцитокинов и активность ряда ферментов выше в висцеральном жире (имеющем выход на систему портальной вены), а других, напротив, - в БелЖТ гипотермы, замыкающей на общую циркуляцию. В висцеральном жире преобладает (в сравнении с гиподермальной жировой тканью) продукция PAI-1, ангиотензиногена, ИЛ-6, выше содержание андрогенов и эстрогенов, а также и активности 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы. В гиподермальной жировой ткани по сравнению с висцеральной БелЖТ преобладает продукция адипонектина и лептина, выше активность

ароматазы, трансформирующей андрогены в эстрогены. Далее будут рассмотрены наиболее интересные из адипоцитокинов.

Разновидности адипоцитокинов. Разновидности адипоцитокинов и основные эффекты, вызываемые ими, приведены на Рис. 6.9).

Эстрогены. Органами образования эстрогенов являются яичники, яички, надпочечники и, во время беременности, плацента. Плацента человека также отличается очень высокой активностью ароматазы и, соответственно, эстрогенообразующей способностью. Кроме человека и обезьян, ароматазная активность в плаценте обнаружена только у коров, свиней и лошадей. Продукция эстрогенов яичниками и яичками называется гонадной продукцией. В конце 1950-х годов стали появляться сообщения о внегонадном образовании эстрогенов. Как известно, эстрогены образуются путем ароматизации андрогенов с помощью фермента ароматазы. Было установлено, что для такой экстрагонадной ароматизации в ряде органов существует этот фермент.

Ароматаза представляет собой гемсодержащий белок, связывающий андрогены и способствующий серии последовательных реакций, в результате которых образуется характерное для эстрогенов фенольное кольцо А. В зрелом жизни человека роль периферических тканей в продукции эстрогенов постепенно становится определяющей, при этом существенное количество всех продуцируемых внегонадно эстрогенов приходится на жировую ткань. Только жировая ткань человека и обезьян обладает способностью к экстрагонадному синтезу эстрогенов. При ожирении способность жировой ткани синтезировать, накапливать и метаболизировать стероиды может значительно усиливаться. Половые стероиды (эстрогены, прогестерон), как и глюкокортикоиды, оказывают стимулирующее влияние на липолиз и способствуют превращению преадипоцитов в жировые клетки. При **гиперинсулинемии** и **инсулинорезистентности** уменьшается количество синтезируемого в печени белка, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению в крови концентрации свободного эстрадиола.

Эстрогены участвуют в патогенезе многих заболеваний, сопутствующих ожирению: ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инсулинонезависимого сахарного диабета у пожилых людей. Эти люди часто имеют избыточный вес, что может приводить к гиперэстрогемии. **Метаболический синдром** (синдром Х), выражающийся прежде всего в гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, входит в группу гормонально-метаболических факторов, способствующих стимуляции внегонадного эстрогенообразования. На чувствительность периферических тканей к инсулину и на развитие инсулинорезистентности существенно влияет соотношение в теле жира и «тощей» массы. При слабом развитии жировой ткани эта чувствительность выражена в большей. Важно

подчеркнуть, что людям с андроидным типом ожирения, имеющим самый неблагоприятный прогноз, свойственна гиперандрогенизация, которая приводит к гипертрофии мышечных волокон и их трансформации в волокна типа ИБ - быстрые, тетанические мышечные волокна, отличающиеся меньшим числом капилляров и низкой чувствительностью к инсулину. Это способствует развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета.

Активность ароматазы в жировой ткани сильно зависит от топографического расположения жира. Например, в жировой ткани гиподермы из области живота ароматазная активность в 4 раза ниже, чем в БелЖТ бедренно-ягодичной области. В аксиллярной (подмышечной) жировой ткани способность к биосинтезу эстрогенов в 5-10 раз выше, чем в жировой ткани молочной железы и приблизительно равна таковой в БелЖТ бедренно-ягодичной области.

Что касается локализации клеток жировой ткани, которые обладают ароматазной активностью и способностью к биосинтезу эстрогенов, то, возможно, к таковым относятся как адипоциты, так и клетки стромы (скорее всего, фибробласты).

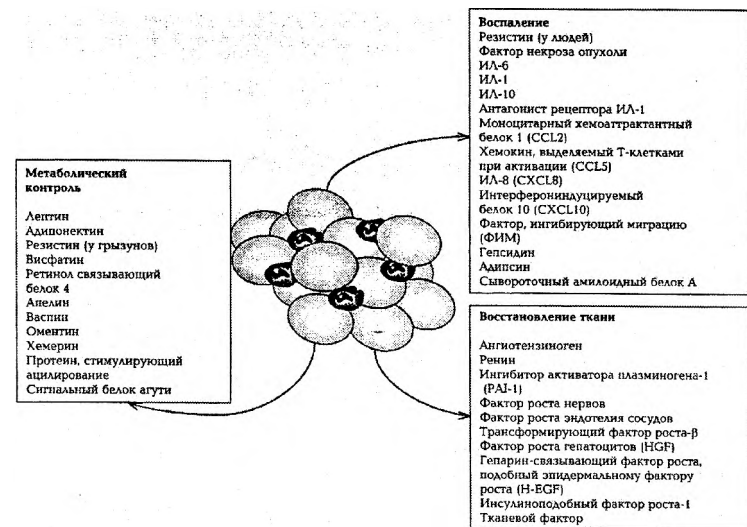


Рис. 6.9. Перечень наиболее известных адипоцитокинов. Разнообразные факторы перечислены в соответствии с наиболее выраженным действием. Большинство адипоцитокинов принадлежит более чем к одной группе. В жировой ткани адипоциты и макрофаги показаны, чтобы подчеркнуть, что адипоцитокины могут быть секретированы более чем в одном типе клеток (по О.Я. Бабак и соавт.)

В отношении половых гормонов жировая ткань обладает накопительной (депонирующей) функцией: она характеризуется более высокой концентрацией в ней стероидных гормонов по сравнению с показателями их в сыворотке крови, особенно андрогенных фракций. Кроме того, жировая ткань стимулирует секрецию инсулина и снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны, тем самым увеличивая уровень свободно циркулирующих в крови андрогенов и эстрогенов.

Лептин. (от др.-греч. *Λεπτός*, leptos - тонкий) - пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен. Этот гормон, секретируемый почти исключительно адипоцитами, был идентифицирован в 1994 г. Y.Zhang с соавт. Он оказывает **анорексигенное действие** (подавляет аппетит). Снижение концентрации лептина ведет к развитию ожирения. Лептин рассматривается как один из факторов патогенеза инсулиннезависимого сахарного диабета (сахарного диабета II типа). Врожденная недостаточность лептина у грызунов и у человека приводит к развитию тяжёлой формы ожирения. В физиологических условиях лептин угнетает синтез инсулина, а инсулин, воздействуя на жировую ткань, стимулирует продукцию лептина. Это один из примеров прямой и обратной обратной связи в регуляторных процессах гомеостаза, в которых задействована БелЖТ.

Лептин служит своеобразным сигналом, свидетельствующим о достаточности в организме энергетических ресурсов. Уровень лептина коррелирует с количеством жировой массы. Лептин оказывает свое регулирующее действие на жировой обмен через гипоталамус, в котором подавляет синтез и секрецию **нейропептида Y** (так называемого **гипоталамического анаболического фактора**). Гипоталамический нейропептид Y является мощным стимулятором пищевой активности. Он усиливает потребление пищи, т. к. вызывает чувство голода, воздействуя на гипоталамические центр насыщения и центр голода. Связующим звеном между секрецией лептина и подавлением секреции нейропептида Y является серотонин. Избыточная секреция нейропептида Y в ядре воронки - одна из возможных причин гипоталамического ожирения. Кроме того, нейропептид Y понижает тонус симпатической и повышает тонус парасимпатической нервной системы. При анорексии и, как следствие, исхудании нейропептид Y угнетает половые функции женщины, что вызывает нарушение менструального цикла и аменорею. Было также выявлено прямое действие лептина на вкусовые клетки, приводящее к торможению пищевого поведения.

В головном мозге были обнаружены синапсы нейронов, вырабатывающих нейропептид Y, с нейронами, вырабатывающими тиролиберин. Предполагается, что через данный механизм лептин

стимулирует высвобождение тиролиберина с увеличением уровня тироидных гормонов в крови, приводящим к росту энергетических затрат.

Кроме гипоталамуса, рецепторы лептина находятся также в гипофизе, легких, почках, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, яичниках, гемопоэтических клетках и скелетных мышцах, миометрии, трофобласте плаценты. Таким образом, лептин не только играет роль своеобразного фактора насыщения, а обладает и многими другими эндокринными и нейроэндокринными эффектами, модулируя активность тиреотропного, соматотропного, кортикотропного и гонадотропного гормонов, изменяя чувствительность к инсулину скелетных мышц и печени. Благодаря собственным специфическим рецепторам этот пептид участвует в синтезе стероидов в яичниках, яичках и плаценте, а также модулирует функцию предстательной железы. Иные эндокринные функции лептина связаны с его влиянием на костную ткань, иммунитет, новообразование сосудов (ангиогенез) и гемопоэз. В костной ткани лептин стимулирует минерализацию и препятствует развитию остеопороза. Этот гормон стимулирует иммунные процессы, и снижение его уровня в крови ведет к иммуносупрессии. Лептин стимулирует гемопоэз и ангиогенез, он регулирует также многие функции клеток: энергетический обмен, репродукцию, апоптоз и др. Максимальный уровень лептина в крови отмечается в ночное время (22.00–03.00), минимальный - около полудня.

Как отмечалось, при ожирении наблюдается относительная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина. В результате этого по механизму отрицательной обратной связи уровень лептина в крови повышается. Однако действие лептина на периферические ткани сохраняется, в связи с чем было выдвинуто предположение о существовании селективной лептинорезистентности. При ожирении резистентность к лептину отчасти может быть обусловлена нарушением суточного ритма его секреции. Другими причинами можно считать нарушение механизмов транспорта лептина в цереброспинальную жидкость, повреждение сигнального механизма в нейронах, чувствительных к лептину, и пострецепторных термогенных путей передачи лептинового сигнала.

Не так давно была выдвинута гипотеза об участии лептина в адаптации организма к голоданию. При этом учитываются основные функции лептина - снижение расхода энергии за счет уменьшения синтеза гормонов щитовидной железы и теплообразования, мобилизация энергетических ресурсов за счет повышенной продукции глюкокортикоидов и подавления репродуктивной функции. Введение лептина голодающим мышам способствует коррекции нейроэндокринных нарушений, связанных со снижением уровня

эндогенного лептина, т. е. приводит к снижению активности щитовидной и половых желез на фоне стимуляции надпочечников.

Интерес исследователей к лептину вызван и ростом сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что связь между количеством лептина и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существует вне зависимости от других факторов риска, таких, как курение, наличие высокого уровня холестерина, кровяного давления, и обусловлена влиянием лептина на эластические свойства артерий. Лептин оказывает ряд проатерогенных эффектов, участвуя в процессах гемостаза, активации функции тромбоцитов, воспалении, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии гладкомышечных клеток. Помимо прямого влияния на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, лептин может стимулировать ремоделирование сосудов, способствуя образованию пролиферативных и профиброзных цитокинов. Кроме того, высокий уровень лептина создает большую вероятность тромбоза: в результате особого взаимодействия между лептином и рецепторами к нему, расположенными на тромбоцитах, ответственных за свертываемость крови, стимулируется тромбообразование.

Лептин оказывает влияние и на уровень артериального давления. Так, он стимулирует активность симпатического отдела нервной системы, чем и способствует повышению АД. При гиперлептинемии лептин, как уже отмечалось, снижает эластические свойства артерий и способствует фиброзу их оболочек. Можно предполагать, что помимо инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, абсолютная и относительная гиперлептинемия является одним из факторов развития артериальной гипертензии у тучных женщин.

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было обнаружено, что лептин обладает свойствами фактора роста, а именно, стимулирует ангиогенез, пролиферацию клеток гематопоеза и панкреатических В-клеток. Посредством подавления продукции нейропептида-Y в аркуатном ядре гипоталамуса лептин оказывает стимулирующее действие на секрецию гормона роста гипофизом. В результате при ожирении вследствие центральной резистентности к лептину уровень гормона роста оказывается сниженным. Хроническое введение экзогенного лептина способствует окислению глюкозы с сохранением запасов гликогена при одновременной стимуляции окисления жирных кислот и подавлении накопления липидов в жировой ткани. Отмечена способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ с увеличением продукции провоспалительных цитокинов.

Лептин может являться прогностическим и диагностическим фактором в развитии рака протоков молочной железы, так как в здоровой молочной железе экспрессия лептина отсутствует, но он появляется при малигнизации органа. Одновременно экспрессия лептина

выявляется и в нормальной ткани, окружающей пораженные раковым процессом протоки.

Установлена отчетливая связь уровня лептина с репродуктивной системой женщин и мужчин. У женщин содержание лептина в сыворотке крови на 40 % больше, чем у мужчин.

Многочисленными исследованиями было показано, что достаточный уровень лептина является опосредующим фактором для полового созревания и поддержания способности к репродукции. Так, при ожирении у детей отмечается раннее половое созревание. Срок наступления менархе имеет обратную зависимость от уровня лептина в крови. При аменорее, вызванной чрезмерной физической нагрузкой, имеет место низкий уровень и нарушение суточного ритма секреции лептина. Мутация гена лептина у человека приводит к развитию ожирения и гипогонадизма. У линейных мышей с генетическим отсутствием лептина введение данного гормона восстанавливает фертильность.

Действие лептина на половое созревание может происходить как на уровне гипоталамуса, так и на уровне половых желез. В гипоталамусе данный механизм может осуществляться через производные соединения проопиомеланокортина или через нейропептид-У. В течение менструального цикла уровень лептина постепенно нарастает на протяжении фолликулярной фазы, достигая пика в лютеиновую фазу. В норме отмечается также синхронность пульсового выброса лептина и лютеинизирующего гормона гипофиза. Во время беременности уровень лептина повышается вместе со сроком гестации в большей степени, чем это соответствует нарастанию массы тела, что предполагает развитие физиологической лептинорезистентности. После родов уровень лептина резко снижается, что может отражать энергетические затраты лактационного процесса.

Учитывая имеющиеся в литературе данные о перmissive роли лептина в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и нарушении секреции гонадотропинов при низком уровне лептина, в частности, при чрезмерной физической нагрузке у женщин, предполагается, что гиполептинемия может участвовать в патогенезе как нарушений менструального цикла, так и развития метаболического синдрома.

Абсолютная и относительная недостаточность лептина может способствовать развитию ановуляции у худых женщин, поскольку лептин, являясь ангиогенным фактором, может участвовать в механизмах селекции доминантного фолликула и образования желтого тела.

Лептин влияет на уровень артериального давления. Так, он стимулирует активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, чем и способствует повышению АД. При

гиперлептинемии лептин снижает эластические свойства артерий и способствует фиброзу их оболочек. Таким образом, гиперлептинемия является одним из факторов артериальной гипертензии, в особенности у тучных женщин.

Лептин оказывает положительное влияние на метаболизм инсулина и глюкозы. Вместе с тем, из-за отрицательного влияния на уровень артериального давления использование его для лечения сахарного диабета является проблематичным.

Таким образом, возможность терапевтического применения лептина требует дальнейших исследований.

Фактор некроза опухолей (ФНО). Первоначально фактору некроза опухоли приписывалась роль в резком похудании (**кахексии**), поэтому он был назван **кахектином**. Позднее было установлено, что этот цитокин играет значимую роль в патогенезе ожирения, способствует развитию инсулинорезистентности, преимущественно в жировой ткани. ФНО ингибирует фермент липопротеинлипазу, тем самым нарушая утилизацию липидов в организме. Липопротеинлипаза расщепляет триацилглицеролы самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови - хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП или ЛОНП). Этот фермент регулирует уровень липидов в крови, что определяет его важное значение в атеросклерозе. ФНО, действуя на «рецепторы смерти», расположенные на плазмолемме клеток, запускает в них программу апоптоза. Это в первую очередь относится к стареющим и трансформированным (мутантным) клеткам. На этом основании появилось второе название этого цитокина. ФНО- α обладает выраженным антипролиферативным эффектом на клетки. Он стимулирует синтез интерлейкина-6 (ИЛ-6) и лептина и снижает секрецию адипонектина. Под его влиянием снижается экспрессия GLUT-4 (переносчика глюкозы-4) в мышечной и жировой тканях. ФНО- α участвует в патогенезе онкологических заболеваний, сахарного диабета II типа, ишемической болезни сердца. Он играет роль в развитии **ангиопатии** и **нейропатии** при сахарном диабете, причем это влияние более выражено в отношении чувствительных, чем двигательных волокон. Избыток ФНО- α может вызвать также нарушение фертильности.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). Основная роль ИЛ-6 заключается в осуществлении различных функций клеток, прежде всего лимфоцитов. Он усиливает пролиферацию тимоцитов, их дифференцировку в цитотоксические клетки. ИЛ-6 стимулирует также дифференцировку В-лимфоцитов в плазмочиты. В связи с указанными функциями этот цитокин активизирует иммунные и воспалительные процессы. Основными клетками, которые, помимо клеток БелЖТ, синтезируют ИЛ-6, являются эндотелиоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты и кератиноциты.

В последнее время установлено присутствие этого цитокина в нервной ткани ЦНС, причем его концентрация здесь обратно пропорциональна объему жировой ткани. Это позволяет считать, что при ожирении у людей наблюдается дефицит интерлейкина-6. В то же время в самой жировой ткани концентрация ИЛ-6 прямо пропорциональна весу тела, нарушениям толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности. Это указывает на важную роль данного адипоцитокина в механизмах развития метаболических нарушений. ИЛ-6 оказывает прямое воздействие на метаболические процессы путем подавления чувствительности рецепторов инсулина, стимулируя липолиз и тормозя секрецию адипонектина.

Ингибитор активатора плазминогена (1 (ИАП-1), секретируемый жировой тканью, принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз. Он участвует в свертывании крови, уменьшая фибринолиз, нарушение которого стимулирует онкогенез и атерогенез, способствует развитию ишемической болезни сердца, тромбозов. Одновременно этот цитокин повышает инсулинорезистентность и провоцирует развитие сахарного диабета II типа. При этом степень риска сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний зависит от концентрации в крови ИАП-1, а его секреция в жировой ткани усиливается под влиянием фактора некроза опухолей.

Адипонектин. Адипонектин получен в результате поиска продуктов транскрипции генов жировой ткани в проекте «Геном человека». Он представляет собой выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок. Экспрессия мРНК адипонектина встречается исключительно в жировой ткани. Он в большом количестве присутствует в циркулирующей плазме здорового человека в количестве 5–20 мкг/мл.

Адипонектин обладает **антиатерогенными** и противовоспалительными свойствами. В отличие от некоторых других адипоцитокинов (лептина, резистина, ФНО- α , ИЛ-6) он регулирует метаболизм липопротеинов, богатых триацилглицеролами. У людей, страдающих ожирением, концентрация адипонектина в плазме снижена, особенно у лиц с висцеральным ожирением. Концентрация адипонектина в плазме ниже у пациентов с сахарным диабетом II типа, чем у пациентов в контрольной группе с соответствующим индексом массы тела.

Недавно было установлено, что адипонектин не только оказывает антиатерогенный эффект, но и защищает от разрыва уже сформировавшиеся атеросклеротические бляшки. Механизмы антиатерогенной защиты следующие. Когда агрессивные факторы (окисленные липопротеины низкой плотности, химические вещества или механическое воздействие) повреждают эндотелиальный барьер, адипонектин накапливается в субэндотелиальном пространстве

сосудистой стенки, связываясь с коллагеном базальной мембраны эндотелия. При этом он подавляет взаимодействие моноцитов с клетками эндотелия путем ингибирования экспрессии молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина, находящихся на эндотелии. Одновременно адипонектин уменьшает пролиферацию клеток гладкой мышечной ткани сосудистой стенки и подавляет формирование **пенистых клеток**. Таким образом, он блокирует основные стадии развития атеросклеротической бляшки.

Адипонектин улучшает также чувствительность к тканей и клеток к инсулину. Этот адипоцитокин поддерживает на нормальном уровне эндотелий-зависимую релаксацию кровеносных сосудов. Поэтому при снижении его уровня в крови возникает угроза развития артериальной гипертензии, а также ишемической болезни сердца. Наоборот, высокие концентрации адипонектина снижают риск развития инфаркта миокарда у мужчин. Адипонектин может стимулировать образование новых кровеносных сосудов (**ангиогенез**), в том числе и при **ишемии**. Это предполагает возможность применения его для лечения сосудистых осложнений ожирения.

Адипонектин может способствовать ремоделированию кардиомиоцитов. **Концентрическая гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция** часто встречаются при сахарном диабете, артериальной гипертензии и других заболеваниях. Низкий уровень адипонектина может способствовать развитию гипертрофии сердца, поэтому предполагается, что восстановление нормального уровня этого адипокина в крови позволит использовать его для лечения этой патологии.

Адипонектин может предотвращать повреждение клеток печени и развитие в ней фиброза, подавляя активность звездчатых клеток Купфера. Эти данные предполагают возможность использования адипонектина в лечении фиброза и цирроза печени.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Этот белок, по структуре и функциям похожий на инсулин, является одним из важнейших членов семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Он является важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона, в связи с чем получил второе название – **соматомедин**. Уровень ИФР-1 под действием гормона роста возрастает. В то же время от уровня ИФР-1 в крови зависит секреция соматолиберина и соматотропного гормона. При низком уровне его секреция соматолиберина и соматотропина возрастает, при высоком - снижается. ИФР-1 регулирует также секрецию соматостатина: его высокий уровень приводит к возрастанию секреции соматостатина, низкий — к её снижению.

Эффект ИФР на клетки опосредуется мембранными рецепторами, которые выявлены на плазмолемме различных клеток (печени, почек, легких, скелетных мышц, фибробластов), в том числе и адипоцитов. В периферических тканях ИФР-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты гормона роста. Эффекты его влияния названы «неуправляемой инсулиноподобной деятельностью». ИФР-1 играет также активную роль в процессах старения организма. Показано, что мутации гена ИФР-1 приводят к увеличению продолжительности жизни у лабораторных животных.

Кроме СТГ, на уровень инсулиноподобного фактора роста влияет возраст (его секреция повышается в **пубертатный период**), питание (секреция понижается при дефиците белков), функциональное состояние паренхиматозных и эндокринных органов (секреция понижается при заболеваниях почек, печени, гипотиреозе, ожирении, недостаточности витамина А, нервном истощении). Выявлена определенная связь между эндогенной продукцией ИФР-1 и характером питания. Так, установлено, что сокращение потребления белка в пище и общего числа суточных калорий снижает, а при голодании и некоторых болезнях вообще прекращает образование этого адипоциткина в организме. Это сразу же ведет к активизации катаболических процессов в теле и потере азота мышечной тканью. Значительное снижение уровня эндогенной продукции ИФР-1 начинается спустя 24 часа после начала ограничений в диете. С другой стороны, если в организм поступает больше калорий и белков, чем требуется, эндогенная продукция этого вещества увеличивается. Однако выраженное ожирение, в особенности избыточные жировые отложения в области талии, снижают секрецию ИФР-1.

ИФР-1 является важным регулятором процессов пролиферации клеток, их роста и апоптоза. Стимулируя митотическую активность клеток, он подавляет их апоптоз. Нарушения выработки этого цитокина ведет к развитию онкологических заболеваний, осложнений сахарного диабета, а также повышенному риску коронарных заболеваний.

Протенин, стимулирующий ацетилирование. Ацетилирование (ацилирование) — присоединение остатка уксусной кислоты CH_3CO . Ацилирование применяют в фармацевтической промышленности при синтезе ряда лекарственных веществ. Этот процесс весьма важен для обезвреживания и выделения ядовитых или не свойственных организму веществ. Многие лекарственные вещества (сульфаниламиды, фтивазид, ПАСК и др.) в значительной части выводятся из организма в виде ацетильных производных. В организме человека в процессе метаболизма также происходит ацилирование. Оно, например, осуществляется при биосинтезе белков. У части людей процессы ацетилирования протекают медленно — «медленные ацетиляторы», а у других — в несколько раз быстрее — «быстрые ацетиляторы». Оценка индивидуальных

особенностей генетически детерминированных процессов ацетилирования и окисления у больных сахарным диабетом (СД) II типа имеет важное клиническое значение, поскольку эти процессы во многом определяют патобиохимические механизмы обмена веществ. Описано влияние сахароснижающих препаратов на систему метаболизма ксенобиотиков. Следует отметить, что протеины, стимулирующие ацетилирование, являются факторами развития инсулинорезистентности. Ацетилирование и окисление играют критическую роль в метаболизме жирных кислот, что может приводить к инсулинорезистентности и возникновению СД II типа.

Таким образом, БелЖТ посредством продукции протеина, стимулирующего ацетилирование, помогает избавиться организму от токсических веществ и ксенобиотиков. Одновременно она косвенно участвует в обеспечении на нормальном уровне процессов биосинтеза белков в организме. Вместе с тем, как видно из изложенного, протеин, участвующий в ацетилировании, играет свою роль и в патологии.

Семейство резистина. Семейство резистина включает резистин, синтезируемый почти исключительно адипоцитами, и белки, сходные с резистином, образуемые клетками стромы белой жировой ткани молочной железы, сердца, лёгких, языка, скелетной мышцы, а также соединительнотканными клетками кишечника, преимущественно толстого. Кроме того, одна из разновидностей белков, подобных резистину, синтезируется гемопоэтическими клетками костного мозга, селезёнки, гранулоцитами периферической крови, лёгкими.

Свое название резистин получил из-за способности вызывать резистентность тканей к действию инсулина. Эта способность реализуется, по-видимому, на уровне подавления внутренней активности транспортеров глюкозы, поскольку все элементы передачи эффекта инсулина, вплоть до встраивания транспортера глюкозы GLUT4 в плазматическую мембрану клеток в присутствии резистина не изменяются.

В экспериментах на животных было показано, что резистин ассоциирован с ожирением и инсулинорезистентностью. При алиментарном ожирении и генетической предрасположенности концентрации в плазме этого адипокина повышены. Его эффекты на печень включают центральные механизмы: введение резистина в третий желудочек мозга стимулировало образование глюкозы в печени независимо от уровней циркулирующих гормонов, контролирующих метаболизм глюкозы. Резистин участвует в индукции жирового гепатоза (стеатоза) печени. У людей биологические свойства резистина до сих пор полностью не изучены. Установлено, что он стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов и воспалительный процесс в целом. Резистин может быть важным связующим звеном между ожирением и резистентностью к инсулину. Мышиный резистин, специфически

продуцируемый и секретируемый адипоцитами, воздействует на мышечные волокна скелетной мускулатуры, гепатоциты и на сами адипоциты, снижая их чувствительность к инсулину. Кроме того, установлено, что при голодании уровень гормона снижается, равно как и под действием противодиабетических лекарственных препаратов. Уровень мышечного резистина повышается во время дифференцировки адипоцитов, но одновременно было показано, что резистин ингибирует адипогенез. Резистин напрямую включается в атерогенез, являясь молекулярным соединительным звеном между воспалительным процессом и атеросклерозом.

Уровень в крови резистина предопределяет риск появления у пациентов сердечной недостаточности. Этот риск увеличивается на 38% при возрастании уровня резистина в крови на каждые 10 нг/мл. Кардиологи выявили, что резистин стал важным прогностическим фактором определения риска возникновения сердечной недостаточности, по сравнению с другими маркерами воспаления, связанными с заболеваниями сердца, такими, например, как **C-реактивный белок**. Лабораторные исследования на крысах показали, что резистин снижает способность сердца крысы сокращаться. Ценность такого маркера как резистин, может заключаться в точном определении людей с наиболее высоким риском возникновения сердечных заболеваний из общей группы риска.

Протеин агути. Недавно был обнаружен еще один адипоцитокин – протеин агути. Агути - род млекопитающих отряда грызунов, у которых был выделен белок, ингибирующий взаимодействие меланокортин-1-рецептора (МК1R) с **α -меланоцитстимулирующим гормоном**, что в результате приводит к выработке красного или жёлтого феомеланина. Специфический «пульсирующий» характер передачи сигнала с помощью протеина агути через MC1R приводит к выработке характерного окраса агути (чередование желтых и чёрных полос на волосе) у большинства млекопитающих. У некоторых видов секреция агути не пульсирующая и меняется не во времени, а в зависимости от участка тела. Особенно хорошо это заметно у лошадей, у которых окраска ног, хвоста и гривы чёрная, а тела - красноватая. Исключение составляют человеческие волосы, на цвет которых белок агути не влияет.

Гомолог агути-протеина у людей блокирует в гипоталамусе рецепторы α -МСГ, что ведет к торможению анорексигенного лептин-зависимого эффекта α -МСГ, обуславливает лептинорезистентность гипоталамуса и вызывает полифагию и ожирение. При метаболическом синдроме продукция этого белка в адипоцитах нарастает. Обнаружен синдром, при котором тяжелое ожирение сочетается с рыжим цветом волос. Заболевание обусловлено мутацией, при которой нарушается

связывание антагониста белка агути (α -МСГ) с гипоталамическими рецепторами.

Таким образом, агути-протеин является важным компонентом регуляции метаболизма, регулирующим пищевое поведение и вес тела. Помимо жировой ткани он присутствует в гипоталамусе. У полных мужчин его уровень его выше. Интересна его связь с курением. Показано, что никотин снижает вес тела курящих людей, в то время как отказ от курения приводит к его росту. Оказалось, что отказу от никотина сопутствует повышение уровня возбуждающих аппетит пептидов (нейропептида Y и агути-протеина) в гипоталамусе и снижение выработки разобщающего белка **термогенина** в бурой жировой ткани.

Оментин. Оментин, также называемый **интеллектином**. Этот недавно открытый адипоцитокин изучен значительно хуже других регуляторных факторов жировой ткани. Пока установлено, что оментин вызывает следующие эффекты в организме: 1) увеличивает поглощение глюкозы, опосредованное инсулином; 2) подавляет воспалительную реакцию и ангиогенез; 3) вызывает артериальную вазодилатацию. У взрослых людей уровень оментина в плазме и экспрессия генов оментина снижаются при ожирении.

Ангиотензиноген и ангиотензин II. Ангиотензиноген и ангиотензин II также вырабатываются в адипоцитах, причем их продукция усиливается при метаболических нарушениях и коррелирует с уровнем артериальной гипертензии. Ангиотензиноген является предшественником ангиотензина II, который вызывает сокращение гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к росту периферического сосудистого сопротивления и давления крови. Ангиотензиноген и ангиотензин II входят в состав **ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС)**, которая осуществляет регуляцию почечного кровотока для поддержания фильтрационного давления в почках, а также системного артериального давления.

Адипсин (Фактор D системы комплемента) вырабатывается жировой тканью при липолизе и, будучи антагонистом лептина, стимулирует центр голода в гипоталамусе. У лиц с метаболическим синдромом при пищевом цикле «голод–насыщение» может нарушаться нормальное чередование выделения адипоцитами лептина и адипсина. Этот белок относится к семейству пептидаз и является составной частью альтернативного пути активации комплемента, тем самым участвуя в гуморальном иммунитете. Адипсин вырабатывается и содержится в большом количестве в жировой ткани, что свидетельствует о ее роли в биологии иммунной системы. Этот фактор D стимулирует также транспорт глюкозы и накопление триацилглицеролов в адипоцитах, а также и ингибирует липолиз.

Оксид азота. Из белой жировой ткани крысы была выделена синтаза окиси азота (NOS). Это указывает на то, что адипоциты являются продуцентами оксида азота. К. Andersson и соавт. (1999) была опубликована информация, что NO участвует в липолизе как у крысы, так и у человека.

В последнее время установлено, что БелЖТ разной локализации различается своими функциями, в том числе и эндокринными. Помимо хорошо известных жировых депо имеются и другие области отложения жира, например, параовариальная и параренальная, т.е. окружающие соответственно яичники и почки и, возможно, выполняющие и иные функции, чем БелЖТ другой локализации. Так, маммарный жир, залегающий в области молочной железы, отличается в отдельных квадрантах специфическими свойствами, в том числе эндокринными. В отношении маммарной БелЖТ известно также, что ее адипоциты содержат мало рецепторов к гормонам. Они представляют собой депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрогены, причем этот процесс с возрастом усиливается, что является одним из факторов риска развития мастопатии и рака молочной железы.

Совершенно понятно, что поиск адипоцитокинов еще далеко не завершен, поскольку число обнаруженных в жировой ткани активных генов пока существенно превосходит соответствующий список идентифицированных в ней молекул. Весьма заманчива мысль о том, чтобы быстрее использовать уже открытые адипоцитокины для лечения ассоциированных с ожирением болезней. Однако прежде чем говорить о каких-то практических шагах в этом направлении, необходимо иметь более четкое и полное представление о физиологии и патологии эндокринной функции БелЖТ.

Среди проблем, связанных с эндокринной функцией жировой ткани, следует отметить и так называемое фетальное программирование, т.е. связь спектра заболеваний в последующей взрослой жизни с особенностями внутриутробной динамики массы тела и с ее последующим нарастанием. Как известно, в онтогенезе человека существуют такие явления, как **акселерация** развития и **децелерация**. Децелерация - процесс, обратный акселерации, т.е. замедление процессов биологического созревания всех органов и систем организма. За последние 20 лет стали регистрироваться следующие изменения физического развития всех слоев населения и всех возрастных групп: уменьшилась окружность грудной клетки, резко снизилась мышечная сила. Но имеются две крайние тенденции в изменении массы тела: недостаточная, ведущая к гипотрофии и дистрофии, и избыточная, ведущая к ожирению. Не исключено, что БелЖТ с многочисленными секретируемыми ею гормонами и аутокоидами принимает непосредственное участие в возникновении и регуляции проявлений

акцелерации и децелерации. Не исключается и ее роль в таком явлении, как снижение скорости прироста основных заболеваний человека после достижения им определенного возраста (обычно 80-85 лет). Во всех этих примерах доля жира в теле, а, следовательно, и соответствующие эндокринные особенности могут иметь важное, если не решающее значение.

7. Гомеостатическая функция БелЖТ. Приведенные выше факты об эндокринных функциях БелЖТ свидетельствуют о **гомеостатической функции** этой ткани. Она осуществляет регуляцию энергетического, водного, температурного и метаболического гомеостаза. Установлены тесные связи БелЖТ со многими органами организма (Рис. 6.10). Примером важного значения БелЖТ в поддержании гомеостаза организма может служить так называемый «**парадокс ожирения**». Установлено, что у пациентов, страдающих хроническим гломерулонефритом и другими хроническими заболеваниями почек и получающих процедуры **гемодиализа**, более сильное развитие подкожной БелЖТ значительно повышает вероятность выживания. Низкое содержание в организме жировых отложений (менее 10 %), наоборот, резко (в 2,5-3 раза) повышает вероятность смерти пациентов, страдающих хронической болезнью почек. Таким образом, более высокая масса тела значительно увеличивает вероятность выживаемости. Очевидно, что **липосакции**, достаточно широко используемые в последнее время при лечении ожирения, существенно нарушают гомеостаз организма и далеко не так безвредны, как это кажется.

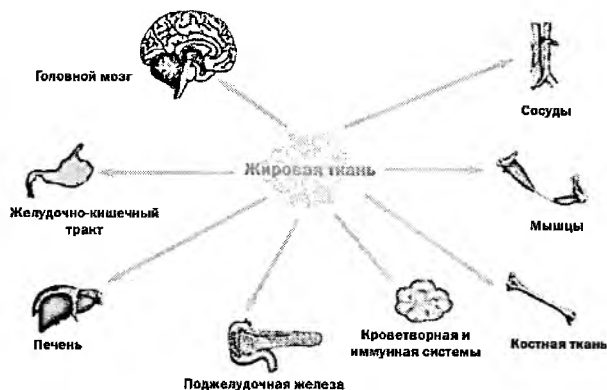


Рис. 6.10. Связи белой жировой ткани с различными органами

8. Белая жировая ткань как источник стромальных стволовых клеток (СКЖТ). В 1999 году М. Стасговером и соавторами было

обнаружено, что в белой жировой ткани человека сконцентрирована популяция CD-34⁺-клеток. Проведенный иммуногистохимический анализ жировой ткани позволил Д.О. Трактуеву и соавторам установить, что CD-34⁺-клетки равномерно распределены среди белых адипоцитов. Как известно, антиген дифференцировки CD-34 был впервые выявлен на полипотентных клетках-предшественниках гемопоэза (миелопоэза), и его считали маркером этих клеток. Однако в последующем этот антиген обнаружили и на других клетках: эмбриональных фибробластах, эндотелиоцитах, клетках нервной ткани. Установлено, что CD-34⁺-клетки способны дифференцироваться в эндотелиоциты, кардиомиоциты, гладкие миоциты, эпителиоциты, нейроны, клетки нейроглии, клетки костной, хрящевой тканей. Предполагается, что в жировой ткани эти клетки участвуют в новообразовании белой жировой ткани. На стволовых клетках жировой ткани отсутствуют специфические маркеры, характерные для адипоцитов. В настоящее время стромальные стволовые клетки выделены из белой жировой ткани не только человека, но и собаки, кошки, свиньи, кролика, крысы. Все эти клетки хотя и отличаются по маркерам, но обладают способностью дифференцироваться в различные виды клеток. СКЖТ легко, с низкой травматичностью и относительной безопасностью выделяются из жировой ткани и, обладая высокой пластичностью, являются весьма перспективными кандидатами для их аутологической трансплантации.

9. Участие в посттравматической регенерации кожи. Давно известно, что при посттравматической регенерации кожи на разных этапах заживления раны в ней в том или ином количестве обнаруживается белая жировая ткань. В первые дни после травмирования кожная рана практически полностью заполнена этой тканью. При формировании травматического воспалительного инфильтрата он локализуется прежде всего в Бел ЖТ. Эта ткань обнаруживается также и в более поздние периоды, во время формирования грануляционной ткани, причем в это время отмечается тесное взаимодействие белых адипоцитов с фибробластами. В свете установленного факта о наличии в БелЖТ большого количества стромальных стволовых клеток становится понятным, что такое активное участие этой ткани в регенеративной регенерации кожного покрова является не случайным, а закономерным явлением, и эта ткань может явиться поставщиком стволовых клеток для этого процесса. Кроме того, можно предположить, что адипоцитокينات способны регулировать скорость и полноту регенераторного процесса в коже.

10. Участие в дезинтоксикационной функции организма. Вырабатываемый в белой жировой ткани белок, стимулирующий ацетилирование, участвует в дезинтоксикационной функции организма. Ацетилирование как биохимический процесс необходимо для обезвреживания и выделения ядовитых или не свойственных организму

веществ. Многие лекарственные вещества (сульфаниламиды, фтивазид, ПАСК и др.) также в значительной части выводятся из организма в виде ацетильных производных. Этот процесс в организме человека является также важным компонентом метаболизма.

Общий план строения БелЖТ. Белая жировая ткань состоит из отделенных друг от друга тонкими прослойками РСТ долек, образованных адипоцитами (Рис. 6.11). В тех участках кожного покрова, где БелЖТ развита в большем объеме, соединительнотканнные прослойки обычно тоньше, тогда как в других участках, когда слой БелЖТ тонкий, эти прослойки толще. В коже головы толщина жировой клетчатки занимает промежуточное положение, а соединительнотканнные пластинки очень тонкие. Величина жировых долек в БелЖТ гиподермы обычно прямо пропорциональна степени выраженности этой ткани. В соединительнотканнных прослойках находятся кровеносные и лимфатические сосуды и нервные волокна, которые проникают вглубь долек. Прослойки соединительной ткани гиподермы построены из крупных пучков коллагеновых и эластических волокон и аморфного вещества, которого меньше, чем в сетчатом и, тем более, в сосочковом слое, а также клеток. Пучки коллагеновых волокон являются продолжением пучков сетчатого слоя. Переплетаясь, они формируют крупные петли для жировых долек, а в нижней части гиподермы внедряются в фасции. Эластические волокна в гиподерме наиболее толстые. Они также образуют сети в прослойках РСТ.



Рис. 6.11. Строение подкожной белой жировой ткани. Окраска гематоксилин-эозином. x100.

1 — долька жировой ткани; 2 — междольковая соединительная ткань; 3 — потовая железа

Кроме адипоцитов, в белой жировой ткани встречаются и другие клетки:

преадипоциты, фибробласты, макрофаги,

лейкоциты и др. В

целом доля адипоцитов в белой жировой ткани, несмотря на кажущееся

их резкое преобладание, составляет от 20 до 60% от всего клеточного состава. Процентное содержание клеток, не относящихся к адипоцитам, в гиподермальной жировой клетчатке животных отражено в таблице 3.

Таблица 3. Процентное содержание клеток, не относящихся к адипоцитам, в подкожной жировой клетчатке [Техвер Ю.Т., 1973].

Вид животных	Фибробласты	Гистиоциты	Тучные клетки	Лимфоциты и моноциты	Гранулоциты	Дегенерировавшие клетки
Овца	71,4	19,3	3,5	0,9	0,8	4,2
Свинья	69,1	25,1	3,0	0,3	0,01	2,5

Как видно из таблицы, в соединительной ткани подкожной клетчатки животных основную массу клеток, не относящихся к адипоцитам, составляют фибробласты. При этом существенных различий между показателями у млекопитающих, относящихся к разным видам, нет. Клетки рыхлой соединительной ткани сдавливаются и располагаются между жировыми клетками, коллагеновыми и эластическими волокнами, кровеносными и лимфатическими сосудами. Наряду с фибробластами в белой жировой ткани человека можно обнаружить значительное число тучных клеток, клетки сосудистой стенки, а также макрофаги, которые при ожирении в значительной степени инфильтрируют жировую ткань.

Кровоснабжение БелЖТ. Поступающие в жировую ткань артерии последовательно разделяются на ветви все меньшего диаметра и переходят в артериолы, с которых начинается микроциркуляторное русло этой ткани. Оно включает артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры и венулы. Кровеносные сосуды жировой ткани имеют обширные связи с сосудами прилегающих органов. Так, сосуды жировой ткани гиподермы кожи соединяются с кровеносными сосудами мышц и костей. Плотность кровеносных капилляров в белой жировой ткани значительно превышает этот показатель в скелетной мышце. Артериолы не имеют определенных закономерностей пространственной ориентации. Они переходят в прекапилляры либо непосредственно в капилляры. Капилляры образуют петли вокруг каждого адипоцита. При ожирении и «целлюлите» с капилляром связан далеко не каждый адипоцит, что приводит к накоплению в жировой ткани конечных продуктов обмена (о «целлюлите» см. ниже, а также в словаре терминов). В некоторых капиллярах осуществляется полноценный кровоток, тогда как по другим, находящимся в спавшемся состоянии (так называемые **плазматические капилляры**) — плазматок. Соотношение истинных и плазматических капилляров может быть

различно при различных функциональных состояниях организма и при патологии. Посткапилляры и венулы формируются путем слияния капилляров.

Объемная скорость кровотока в гиподерме живота у собак составляет $16,3 \pm 1,5$ мл/(мин \cdot 100 г), спины - $19,0 \pm 2,8$ мл/(мин \cdot 100 г). В среднем кровоток в жировой ткани равен $10,3 \pm 1$ мл/(мин \cdot 100 г).

Строение микроциркуляторного русла БелЖТ изменяется в условиях высокогорного климата. Оно характеризуется снижением степени васкуляризации жировой ткани, особенно БелЖТ гиподермы, в первые сутки пребывания животных в этих условиях. В БелЖТ независимо от места его расположения появляется множество плазматических капилляров. Одновременно отмечается увеличение количества адипоцитов в состоянии опорожнения. В последующем изменения микроциркуляторного русла подкожного жира нарастают при уменьшении числа адипоцитов, заполненных жировыми каплями. После длительного пребывания в условиях высокогорья число плазматических капилляров снижается, число капилляров с эритроцитарным потоком восстанавливается.

Функциональная морфология белого адипоцита. В организме взрослого человека в среднем около 30 млрд белых жировых клеток. Количество их определяется в основном полом и возрастом индивида. Раньше существовало мнение, что адипоциты могут размножаться только в течение так называемых критических периодов (до 2 лет и между 10 и 16 годами). Однако оказалось, что при определенных стимулах их количество может возрастать и в более позднем возрасте. Тем не менее, представление о гиперпластическом (за счет увеличения числа адипоцитов) и гипертрофическом (за счет возрастания их размеров) ожирении все же основывается на том, что первое развивается преимущественно у лиц молодого возраста и воздействовать на него значительно сложнее, чем на второе, т.е. гипертрофическое.

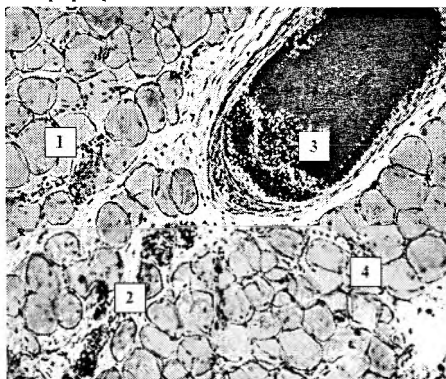


Рис. 6.12. Белая жировая ткань. Окраска суданом III. $\times 400$. елЖТ состоит из белых адипоцитов 1, между которыми располагается скудно развитое межклеточное вещество. Обратите внимание на то, что белые адипоциты окружают стратегически важные структуры:

кровеносные сосуды 2 и волосяной фолликул 3; 4 – ядро адипоцита

Зрелые адипоциты белой жировой ткани содержат одну крупную жировую вакуоль и, следовательно, являются монолокулярными (однокапельными). Жировая капля занимает в клетке подавляющую часть (95-98%) и смещает ядро, принимающее серповидную форму, на периферию. Гетерохроматин в ядре выражен умеренно. Накопленный в клетке жир находится в полужидком состоянии. Он представлен в основном триацилглицеролами и сложными эфирами холестерина. При стандартной обработке гистологического материала жир экстрагируется спиртом и ксилолом, поэтому на таком гистологическом препарате белый адипоцит имеет перстневидную форму: утолщенную ядродержащую часть и безъядерную, в виде узкого ободка, цитоплазму. Однако часто вследствие плотного прилегания клеток друг к другу и, возможно, из-за деформации их при экстракции жира клетки часто имеют многоугольную форму. Элективными красителями, накапливающимися в липидах и окрашивающими их, являются судановые красители (судан черный В, судан III, судан IV, Рис. 6.12). Хорошо окрашивается жир также осмиевой кислотой, нильским голубым и рядом других красителей.

Диаметр жировой клетки может достигать 120 мкм, а по некоторым данным – 1000 мкм (1 мм). В химическом отношении БелЖТ на 6-85% представлена липидами, 50-30% приходится на воду и 2-3% - на белки.

При исследовании в электронном микроскопе видно, что органеллы в белом адипоците расположены главным образом вокруг ядра, где имеется больший объем цитоплазмы (Рис. 6.13, 6.14). В остальной части клетки имеется лишь незначительное количество органелл. В жировой клетке обнаруживаются такие органеллы, как свободные рибосомы, развитая гладкая эндоплазматическая сеть, умеренно развитые гранулярная ЭПС, комплекс Гольджи и митохондрии. В цитоплазме обнаруживаются также промежуточные филаменты, выполняющие опорную функцию. В клетках содержится большое количество пиноцитозных пузырьков. Таким образом, в белом адипоците, несмотря на небольшой объем цитоплазмы, имеются органеллы для белкового синтеза и секреции, а также для синтеза эстрогенов (несмотря на то, что отсутствуют митохондрии с трубчатыми кристами в них хорошо развита гладкая ЭПС – органелла стероидогенеза).

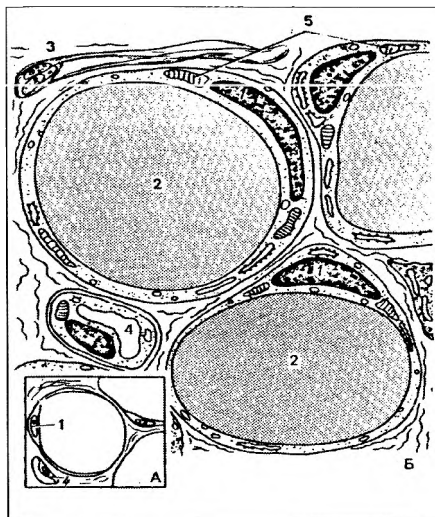


Рис. 6.13. Схема электронномикроскопического строения белой жировой ткани: А — адипоциты с удаленным жиром в световом микроскопе; Б — ультрамикроскопическое строение адипоцитов. 1 — ядро жировой клетки; 2 — крупные липидные капли в адипоцитах; 3 — симпатическое нервное волокно; 4 — гемокапилляры; 5 — митохондрии в адипоцитах (по Ю.И. Афанасьеву)

Из включений в центре клетки находится липидная капля, обладающая выраженной осмиофилией. Кроме нее, обнаруживаются также мелкие липидные капли, сливающиеся с крупной каплей. Эта капля окружена оболочкой, на природу которой существуют различные мнения. Согласно одним авторам, она представляет собой элементарную биологическую мембрану, по мнению других — образована сплетением тонких промежуточных филаментов толщиной 5-10 нм (Рис. 6.15).

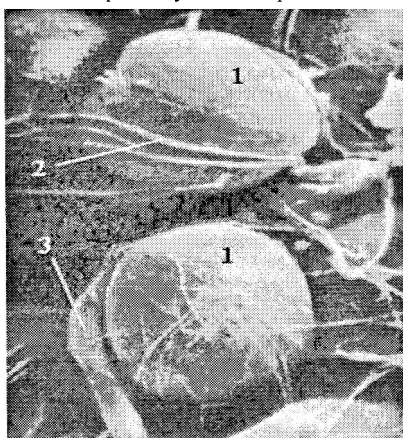


Рис. 6.14. Фотография клеток жировой ткани, полученная при помощи сканирующего электронного микроскопа
1 - адипоциты; 2 - коллагеновые волокна; 3 - гемокапилляр (по А. Ленинджеру)

Клеточная оболочка белого адипоцита (плазмолемма) формирует многочисленные инвагинации, которые отражают процессы эндоцитоза и экзоцитоза. На поверхности каждого адипоцита содержится большое количество рецепторов для нейромедиаторов и различных гормонов, регулирующих

липогенез и липолиз.

Снаружи каждый адипоцит окружен базальной мембраной, в которой содержатся ретикулярные волокна, образованные коллагеном III типа.

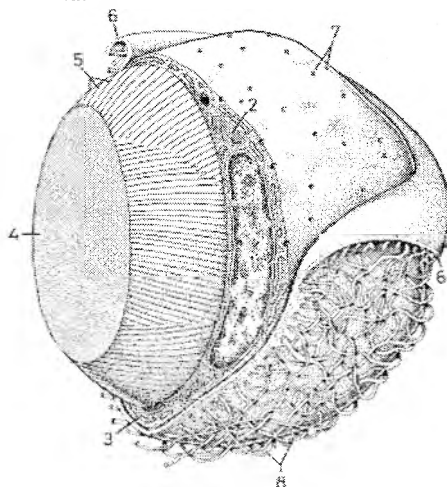


Рис. 6.15. Схема строения адипоцита по Р. Филип
 1 – ядро; 2 – многочисленные митохондрии; 3 – ЭПС; 4 – липидная капля; 5 – микрофиламенты, окружающие жировую каплю; 6 – базальная мембрана; 7 – поры в плазмолемме; 8 – ретикулярные волокна

Размер, число и локальное распределение жировых клеток предопределяют характер ожирения, его последствия для здоровья и способы

лечения. При высокой степени ожирения, когда масса тела на 75% превышает норму, почти всегда следует ожидать как гиперплазии, так и гипертрофии адипоцитов, тогда как при умеренном ожирении процесс может ограничиться преимущественно гипертрофией клеток. Продолжительность снижения массы тела, которое наблюдается при успешной диетической коррекции ожирения, короче, но скорость обратного увеличения массы тела быстрее у пациентов с гиперплазией жировых клеток, чем при гипертрофической форме ожирения.

Липогенез и липолиз (отложение и мобилизация липидов). В условиях нормотрофии (постоянной массы тела) количество белого жира в организме человека относительно постоянно. Это объясняется тем, что в таком случае устанавливается относительное равновесие между процессами накопления жира в адипоцитах (**липогенезом**) и его мобилизации (**липолизом**).

Липогенез осуществляется за счет трех источников.

1. **Хиломикроны (от греч. chylos – сок + mikros – мелкий).** Образуются в комплексе Гольджи столбчатых энтероцитов со щеточной каемкой эпителия тонкой кишки при всасывании ими жира и имеют вид овальных частиц размером от 50 до 1000 нм. В состав центральной части хиломикрона входят молекулы **триацилглицеролов (триглицеридов по старой терминологии), холестерина** (по старой терминологии **холестерина**) и **апобелков, или аполипопротеинов** (Рис. 6.16). Затем хиломикроны выходят в пространства между энтероцитами и далее через базальную мембрану эпителия попадают в соединительную ткань

собственной пластинки слизистой оболочки, а затем – в лимфокапилляры, находящиеся в этой пластинке (так называемые «млечные» капилляры). С током лимфы хиломикроны поступают в лимфу, оттекающую от кишки, а затем в кровь. После принятия жирной пищи плазма крови мутная (хилезная). Через 12 часов она просветляется. В основном это происходит в легких. В капиллярах легких под влиянием фермента эндотелиальной липопротеинлипазы (фактора просветления) происходит расщепление триацилглицеролов, входящих в состав хиломикронов, до свободных жирных кислот и глицерола (феномен просветления плазмы крови). Это снижает атерогенность крови. Нерасщепленные хиломикроны продолжают циркуляцию и захватываются печенью, где происходит их окончательное расщепление под влиянием печеночной липопротеинлипазы. В активации липопротеинлипазы принимает участие гепарин из тучных клеток, расположенных по ходу сосудов, а также апопротеин апо-С-II, входящий в состав хиломикронов.

2. **Липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП).** Они синтезируются в гепатоцитах печени и затем поступают в кровь. ЛОНП имеют размеры, меньшие, чем у хиломикронов (30-90 нм). По строению они похожи на хиломикроны (Рис. 6.17). Молекулы аполипопротеинов хиломикронов и ЛОНП синтезируются в гранулярной ЭПС эпителиальных клеток соответственно эпителия тонкой кишки и гепатоцитов. В комплексе Гольджи к ним присоединяются углеводные компоненты.

3.

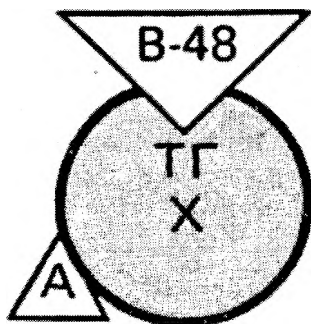


Рис. 6.16. Схема строения хиломикрона. ТГ – триацилглицерол; Х – холестерол; А, В-48 - апопротеины (по Р. Мари и соавт., 1993)

4. **Триацилглицеролы, ТАГ** (старый термин - **триглицериды**). Это третий источник липидов белого адипоцита. ТАГ синтезируются в самих адипоцитах из углеводов. В последующем они гидролизуются до свободных жирных кислот и поступают из гепатоцита в кровь.

Хиломикроны и ЛОНП подвергаются гидролизу с высвобождением ТАГ, которые являются основной формой депонирования жирных кислот. Это происходит в кровеносных капиллярах БелЖТ с помощью фермента липопротеинлипазы, синтезируемой адипоцитами и транспортируемой в капилляры БелЖТ. Этот фермент встраивается в плазмолемму эндотелиоцитов, обращенную в сторону просвета сосудов. Образовавшиеся при расщеплении триацилглицеролов жирные кислоты через цитоплазму эндотелиоцитов поступают в интерстициальное пространство, а далее – в цитоплазму адипоцитов. Там в гладкой ЭПС они связываются с α -глицерофосфатом (этот процесс называется **реэстерификацией**) и образуют триацилглицеролы (нейтральные жиры), которые накапливаются в липидной капле адипоцитов (Рис. 6.17, 6.18).

Регуляция поглощения глюкозы адипоцитами и синтеза ими жиров из углеводов стимулируется инсулином, который одновременно блокирует выделение из них свободных жирных кислот.

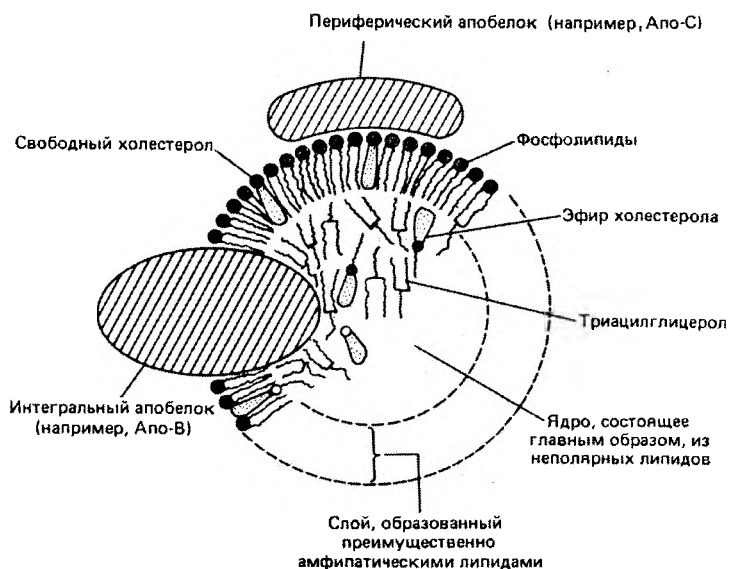


Рис. 6.17. Схема строения липопротеина очень низкой плотности плазмы крови. Следует отметить сходство со структурой плазматической мембраны. Получены данные, согласно которым некоторое количество триацилглицеролов и эфиров холестерина содержится в поверхностном слое, а во внутренней области имеется свободный холестерин (по Р. Мари и соавт., 1993).

Мобилизация жиров (липолиз). Мобилизация жира происходит при голодании (вынужденном или лечебном) и интенсивной физической нагрузке (Рис. 6.19, 6.20). В первом случае она осуществляется под действием таких стимулирующих липолиз факторов, как нейромедиатора симпатической нервной системы норадреналина, так и липолитических гормонов: адреналина, адренокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), меланоцитстимулирующего гормона (МСГ), липотропного гормона (ЛПГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и соматотропного гормона (СТГ). Для этих гормонов на плазмолемме адипоцитов имеются соответствующие рецепторы. Возбуждение этих рецепторов приводит к накоплению в адипоците вторичного посредника (мессенджера) – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который стимулирует фермент липазу. Липаза расщепляет депонированные липиды на жирные кислоты и глицерол, которые поступают в кровоток. Для полноценного липолиза необходимо также присутствие глюкокортикоидов коры надпочечников и тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина).

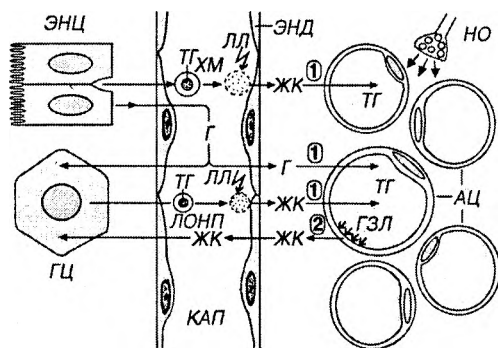


Рис. 6.18. Процессы отложения (1) и мобилизации (2) жиров в белой жировой ткани. Энтероциты (ЭНЦ) всасывают продукты расщепления жиров из просвета кишки и ресинтезируют их с образованием триглицеридов (ТГ), которые транспортируются в лимфу, а в дальнейшем в

кровь в виде хиломикронов (ХЛ). ХМ расщепляются в эндотелии (ЭНД) капилляров (КАП) ферментом липопротеиновой липазой (ЛЛ) с выделением жирных кислот (ЖК), которые переносятся в цитоплазму адипоцитов (АЦ) и после ресинтезирования образуют ТГ, транспортирующиеся в жировую каплю. ТГ в АЦ могут синтезироваться из глюкозы (Г), образуя ТГ, которые транспортируются в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Гидролиз ЛОНП посредством ЛЛ приводит к образованию ЖК, которые переносятся в цитоплазму АЦ, образуя ТГ. При липолизе ТГ расщепляются ферментом гормонозависимой липазой (ГЗЛ) и в виде ЖК транспортируются в кровь. Липолиз стимулируется норадреналином, который выделяется из нервных окончаний (НО), диффундирует в пространства между АЦ и связывается с рецепторами на их плазмолемме (по В.Л. Быкову, 1998)

Установлено, что с возрастом наблюдается снижение чувствительности жировой ткани к липолитическим гормонам.

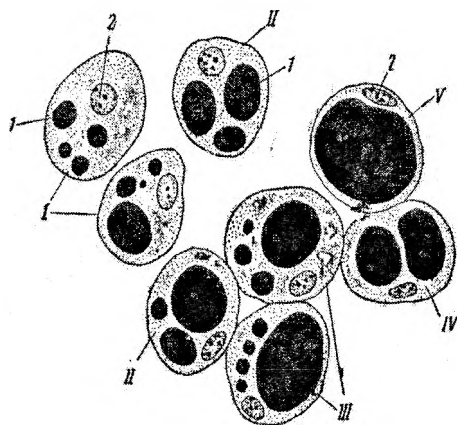


Рис. 6.19. Жировая ткань из гиподермальной клетчатки белой крысы. I-V - последовательные этапы накопления жира в клетках. Препарат обработан осмием (увеличение - ок. 10, об. 40):
1 - капли жира, 2 - ядра жировых клеток

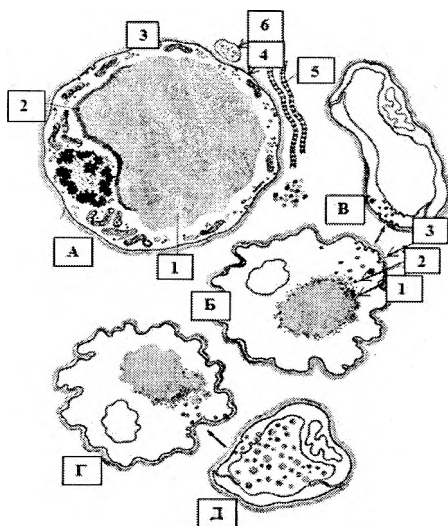


Рис. 6.20. Функциональная морфология адипоцита (по Constantinides)
А: 1 - липидная капля; 2 - филаменты; 3 - пиноцитозный пузырек; 4 - базальная мембрана; 5 - коллагеновое волокно; 6 - безмиелиновое нервное волокно;
Б: адипоцит, выделяющий липиды в гемокапилляр В:
1 - капли триацилглицеролов, отделяемые от основной капли; 2 - транспортные везикулы, наполненные свободными жирными кислотами; 3 - экзоцитоз;
Г и Д - перенос липидных капель из гемокапилляра Д в адипоцит Г

Регуляция дифференцировки и функций белых адипоцитов.

1. Регуляция дифференцировки адипоцитов из предшественников осуществляется рядом гормонов: соматотропином, инсулиноподобным фактором роста-1, тиреоидными гормонами. Большое значение в дифференцировке этих клеток играют также межклеточные взаимодействия, осуществляемые адипоцитами с другими клетками, и взаимодействия их с межклеточным матриксом (коллагеном, фибронектином), осуществляемые через интегрины.

Помимо регуляции дифференцировки адипоцитов из клеток-предшественников, регуляция функций жировой ткани включает также регуляцию липогенеза и регуляцию липолиза.

2. Регуляция липогенеза осуществляется прежде всего гормоном поджелудочной железы инсулином, который стимулирует поглощение адипоцитами глюкозы и синтез из углеводов жиров. Одновременно он подавляет выделение из жировых клеток жирных кислот, угнетая активность фермента гормонально-зависимой триацилглицероллипазы. Жировая ткань обладает повышенной чувствительностью к инсулину, являясь для него главной мишенью. При сахарном диабете в крови нарастает уровень глюкозы из-за нарушения ее утилизации, липопротеинов и неэстерифицированных жирных кислот. Главным источником энергии у больных сахарным диабетом становятся не углеводы, а жиры.

3. Регуляция липолиза осуществляется многими гормонами. Наиболее выраженным липолитическим эффектом обладает гормон надпочечника адреналин наряду с нейромедиатором симпатической нервной системы норадреналином. Кроме них, липолитическим эффектом обладают гормоны аденогипофиза: аденокортикотропин (АКТГ), тиротропин (ТТГ), меланоцитостимулирующий гормон (МСГ), липотропин, лютеинизирующий гормон (ЛГ) и соматотропин (гормон роста). Этим же эффектом обладают глюкокортикоиды, глюкагон, вазопрессин, человеческий плацентарный лактоген. На плазмолемме адипоцитов находятся рецепторы к каждому из этих гормонов. Взаимодействие гормонов с данными рецепторами ведет к выработке **мессенджера** цАМФ, который повышает активность гормонально-зависимой липазы. Этот фермент катализирует расщепление триацилглицеролов на глицерол и жирные кислоты. Кроме указанных гормонов, для оптимизации липолиза важную роль играют тиреоидные гормоны (T_3 и T_4), рецепторы к которым находятся в клеточном ядре и на мембране митохондрий. С возрастом интенсивность липолиза в жировой ткани постепенно падает из-за снижения чувствительности жировой ткани к липолитическим гормонам.

Еще одним гормоном, опосредованно участвующим в регуляции энергетического баланса и функций белой жировой ткани, является **грелин**, который стимулирует потребление пищи и поступление энергии. Грелин был открыт относительно недавно – в 1999 г. – и получил свое название благодаря свойству стимулировать выброс гормона роста. Данный гормон секретируется в желудочно-кишечном тракте (желудке, кишечнике), поджелудочной железе, ЦНС (гипофизе, гипоталамусе), гонадах (яичниках, яичках), а также плаценте, и влияет на многие функции в организме: сон, поведение, желудочную секрецию, активность поджелудочной железы, секрецию гормона роста, пролактина, АКТГ, гонадотропинов. При развитии ожирения уровень его снижается и, напротив, при кахексии, анорексии повышается. Таким образом, грелин является антагонистом лептина. Активность грелина также связана с функционированием репродуктивной системы. Среди факторов, которые могут регулировать экспрессию грелина, важную роль играет тестостерон. Так, у мужчин доказано стимулирующее влияние тестостерона на уровни грелина. Заместительная терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом восстанавливает уровни грелина до нормальных показателей. У женщин же наблюдается обратная реакция – доказано негативное влияние тестостерона на концентрацию грелина. У женщин с синдромом поликистозных яичников и гиперандрогенией были выявлены более низкие уровни грелина по сравнению с группой контроля, которые возвращались к норме после назначения чистого антиандрогена флутамида. В регуляции пищевого поведения участвует также полипептид гипоталамического происхождения – нейропептид Y, состоящий из 36 аминокислот, который воздействует непосредственно на центр аппетита и стимулирует прием пищи, а также снижает продукцию тепла. Этот процесс модулируется эстрогенами, поэтому при возникновении дефицита эстрогенов он нарушается, и ощущения сытости не наступает. В регуляции функций БелЖТ прямо или косвенно участвуют также те гормоны и аутокоиды, которые вырабатываются самой этой тканью.

Значительная роль в регуляции функций белой жировой ткани принадлежит **рецепторам пероксисомальных активаторов** (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors, **PPAR**). Рецепторы PPAR - это рецепторы клеточного ядра, активируемые пролифератором пероксисом, который регулирует метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах, а также гомеостаз глюкозы. Свое название они получили из-за того, что оказались способными связывать вещества, активирующие пероксисомы в клетках лягушек. В клетках человека PPAR не стимулируют пролиферацию пероксисом, но активно участвуют в углеводном и липидном обмене. Выступая в качестве молекулярного сенсора эндогенных жирных кислот (ЖК) и их производных, PPAR как лиганд-активируемый фактор транскрипции

регулирует экспрессию генов, кодирующих ферменты и транспортные белки, которые контролируют гомеостаз липидов, что в итоге приводит к стимуляции окисления ЖК и улучшению метаболизма липопротеинов. Рецепторы PPAR обладают также противовоспалительным и антипролиферативным действием и подавляют проатерогенные эффекты накопления холестерина (ХС) в макрофагах путем стимуляции выхода ХС из клетки.

Естественными, физиологическими лигандами PPAR являются **моно- и полиненасыщенные жирные кислоты**, а также **эйкозаноиды**. Длинноцепочечные ацил-КоА и насыщенные жирные кислоты также способны связываться с PPAR и активировать их при введении в высоких микромолярных концентрациях.

Адиipoцитам присуща физиологическая клеточная гибель (апоптоз), но чаще она наблюдается при быстрой патологической потере веса (кахексии). Поэтому подавление апоптоза этих клеток ростовыми факторами (соматотропином, инсулиноподобным фактором роста-1 и др.) будет стимулировать функции БелЖТ, тогда как воздействие кортикостероидных гормонов – подавлять их.

Как установлено в последнее время, важную роль в регуляции функций белой жировой ткани играют эндоканнабиноиды.

Каннабиноиды - группа **терпенфенольных соединений**, производных 2-замещённого **5-амилрезорцина**. В природе каннабиноиды встречаются в растениях семейства коноплевых (*Cannabaceae*) и являются действующими веществами гашиша и марихуаны. История использования человеком растений рода *Cannabis* насчитывает более 4000 лет. Во многих странах это растение использовалось для получения масла и волокон. Давно известны психотропные свойства конопли. *Cannabis* находила широкое применение в качестве обезболивающих, противоэпилептических, противосудорожных и противорвотных медицинских препаратов. В конопле содержится более 60 каннабиноидов, главным из которых является d-9-тетрагидроканнабинол, исследования которого и привели к открытию ЭКБС (см. ниже).

Психотропный эффект марихуаны достигается благодаря действию дельта-9-тетрагидроканнабинола, способного избирательно связываться с определёнными структурами отделов головного мозга, называемыми **каннабиноидными рецепторами**. Растительные каннабиноиды называют также **фитоканнабиноидами**.

Эндоканнабиноиды - эндогенные нейромедиаторы, связывающиеся с каннабиноидными рецепторами. Все известные в настоящее время эндоканнабиноиды, в отличие от природных каннабиноидов, являются ациклическими соединениями **эйкозаноидами**, производными **арахидоновой кислоты**, наиболее важными из которых являются анандамид (этаноламид арахидоновой кислоты) и 2-арахидоноилглицерин (2-АГ).

Эндоканнабиноиды играют важную роль в организме живых существ: они служат в качестве сигнальных молекул (липидных сигнализаторов) между нейронами. Эти молекулы высвобождаются из одной клетки и активируют рецептор каннабиноидов, присутствующий на соседних клетках. Хотя в этой роли межклеточных сигнализаторов они похожи на известные трансмиссивные моноамины, такие как, например, ацетилхолин, эндоканнабиноиды отличаются от них тем, что осуществляют не антероградную, а **ретроградную сигнализацию**. Обычные нейротрансмиттеры высвобождаются из пресинаптической клетки и активируют соответствующие рецепторы постсинаптической клетки. Эндоканнабиноиды, напротив, являются ретроградными трансмиссивами, так как высвобождаются из постсинаптической мембраны и воздействуют на пресинаптическую мембрану, реализуя один из механизмов обратных связей в синапсах – «пост-пре». Активация рецепторов каннабиноидов временно уменьшает количество высвобождения обычных нейротрансмиттеров. Таким образом, эндоканнабиноиды дают возможность постсинаптической клетке контролировать свои входящие синаптические потоки, оценивая передачу нервного импульса в типичном направлении – от пресинаптической мембраны к постсинаптической мембране.

Эндоканнабиноиды являются липофильными молекулами, которые не растворяются в воде. Они не хранятся в пузырьках, а существуют в качестве неотъемлемого компонента мембранного бислоя, который входит в состав клетки. Эндоканнабиноиды образуются из фосфолипидов-предшественников, находящихся в мембранах клеток, по мере необходимости, и сразу же метаболизируются после того, как оказывают свое действие.

Введено такое понятие, как **эндоканнабиноидная система (ЭКБС)**. Кроме эндоканнабиноидов, ЭКБС включает их рецепторы, а также метаболические пути синтеза и деградации. Большое внимание к этой системе привлечено как к системе, принимающей главное участие в **патогенезе ожирения**. Выявлена тесная взаимосвязь рецепторов ЭКБС с адипоцитокинами висцеральной жировой ткани. Доказана ее регулирующая **роль** в формировании аппетита и пищевого поведения.

Как оказалось, с эндоканнабиноидами связан такой известный феномен, наблюдаемый у спортсменов, как «эйфория бегуна». Он заключается в состоянии особого подъема, сходного с легким опьянением, во время длительной физической активности. Ранее считалось, что за это состояние отвечают **эндорфины** - полипептиды, сходные по структуре с опиатами, которые выделяются в кровь при интенсивной работе. Однако недавно было показано, что эйфорию бегуна вызывают в первую очередь эндоканнабиноиды, сходные по строению с действующими веществами гашиша и марихуаны.

Высказывается предположение, что эндоканнабиноидная сигнальная система способствовала эволюции локомоторного (то есть обеспечивающего перемещения в пространстве) поведения у млекопитающих.

Эндоканнабиноидная система – система, обеспечивающая полноценное восстановление организма после стресса, которая вне его обычно находится в неактивном состоянии. Она временно активируется, чтобы вернуть в исходное состояние гомеостаз, обеспечивая расслабление организма, успокоение, обеспечивая устранение неприятных воспоминаний, уменьшая чувство боли и тревоги, модулируя температуру тела, образование гормонов, снижая тонус гладких мышц и артериального давления, расслабляя скелетные мышцы и подавляя моторное поведение. Эта система не только индуцирует аппетит, но и усиливающие удовольствие от приема пищи.

Как установлено, эндоканнабиноиды способны в большом количестве накапливаться в БелЖТ. При некоторых патологических состояниях – ожирении, стимуляции никотином – ЭКБС существенно активируется. Она индуцирует увеличенное потребление пищи и потребность в табаке, действуя на уровне мозга, стимулирует отложение жира, действуя на уровне адипоцитов. Каннабиноидный рецептор тип 1, кодируемый геном *CNR1* (6q14 - q15) высоко экспрессируется в центральной нервной системе, а также в ряде периферических тканей, включая печень, мышцы и жировую ткань. По данным исследований *in vitro* и *in vivo* в адипоцитах активация этих рецепторов стимулирует липогенез, способствует утилизации глюкозы, модулирует экспрессию и секрецию адипокинов. Каннабиноидный рецептор 1 типа принимает участие в регуляции экспрессии генов адипокинов уже в детском возрасте и это может служить основанием для дальнейших исследований и поиску новых патогенетических подходов к терапии ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений.

Участие белой жировой ткани в патологических процессах. Следует подчеркнуть, что белая жировая ткань задействована в патогенезе ряда заболеваний только при избыточном (нефизиологичном) накоплении ее в организме (см. следующий раздел). Такими заболеваниями, как уже упоминалось, являются атеросклероз, гипертоническая болезнь, острая и хроническая ишемическая болезнь сердца, инсульты, инсулинорезистентность, сахарный диабет, рак, заболевания печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, остеоартриты, остеопороз, подагра, бесплодие, проблемы с дыханием (апноэ, одышка), бронхиальная астма. Апноэ во сне – серьезное заболевание дыхательной системы, напрямую связанное с лишним весом. Симптомы апноэ: тяжелый храп и остановки дыхания на короткие периоды во время сна. Апноэ способно вызывать сонливость в течение дня и даже сердечную недостаточность, а также может служить

причиной внезапной смерти. Риск развития апноэ во сне повышается по мере увеличения веса. Снижение веса обычно позволяет улучшить состояние.

При абдоминальном ожирении центральный жир становится местом продукции целого ряда провоспалительных и проатерогенных факторов, приводящих к эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклеротических изменений на фоне снижения продукции единственного защитного фактора - адипонектина.

Жировая ткань имеет двустороннюю связь и с гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системой. Гипотетическая роль глюкокортикоидов при ожирении была предположена вследствие некоторого сходства абдоминального типа ожирения и синдромов эндогенного или экзогенного гиперкортицизма. Впоследствии была выявлена более выраженная экспрессия глюкокортикоидных рецепторов в абдоминальных адипоцитах по сравнению с подкожными. Это обуславливает большую чувствительность к кортизолу висцеральных жировых клеток и усиленному метаболизму абдоминального жира при гиперкортизолемии. В то же время известно, что лечение глюкокортикоидами приводит к развитию абдоминального типа ожирения. Выявлено также, что увеличение активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, сопровождающееся увеличением в крови концентрации кортизола, способствует усилению андрогенизации у тучных женщин. Нередко у пациенток с **синдромом Кушинга** и умеренной гиперкортизолемией наблюдается избыток андрогенов надпочечникового и овариального происхождения и наличие поликистозных яичников.

(**Синдром гиперкортицизма, синдром Иценко-Кушинга, кушингоид**) объединяет группу заболеваний, при которых происходит длительное хроническое воздействие на организм избыточного количества гормонов коры надпочечников, независимо от причины, которая вызвала повышение количества этих гормонов в крови. Таким образом, доказано предопределяющее влияние гормонального статуса на формирование фенотипа ожирения. Описанные выше порочные круги между гиперандрогенией, резистентностью к инсулину и чрезмерной его концентрацией имеют место при **синдроме поликистозных яичников**, приводя к развитию у этих женщин центрального типа ожирения и обменно-эндокринных расстройств. У женщин после наступления менопаузы в состоянии эстрогенного дефицита наблюдается развитие относительной гиперандрогении, что нередко приводит также к формированию висцерального типа ожирения и всех описанных выше метаболических нарушений.

Исходя из современного представления о патогенезе формирования и метаболическом профиле различных фенотипов ожирения, подход к

их лечению должен быть также различным. При гиноидном типе ожирения необходима модификация образа жизни: изменение пищевых привычек, увеличение физической активности и периодический мониторинг факторов риска и показателей метаболического профиля. Обязательна дозированная физическая нагрузка, так как в современном обществе отмечается общая тенденция к уменьшению физических затрат человека. При выраженной степени периферического ожирения рекомендуется его коррекция. При центральном же типе ожирения ввиду наличия сопровождающих его метаболических нарушений, сопряженных с повышенным риском развития атеросклероза, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, коррекция веса является обязательной. В первую очередь желательно уменьшить суточное количество употребляемой пищи, особенно жира, и увеличить затраты энергии. Для достижения значимого снижения веса энерготраты должны превышать энергопоступление на 500-1000 ккал.

Существует большое количество разнообразных диет, однако наиболее приемлемой и наиболее эффективной до сих пор считается обычная низкокалорийная диета с ограничением энергетической ценности потребляемой пищи до 900-1200 ккал в сутки. Рекомендуемый состав суточного рациона в процентном соотношении такой: углеводной пищи – до 50%, белка – 15-20%, жиров – не более 30%. Нужно помнить, что с уменьшением потребления/всасывания продуктов снижается и поступление в организм витаминов и микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности. Однако проблема не только в суточном калораже. Многие современные продукты обладают высокой энергетической ценностью при достаточно бедном составе. Пищевые продукты с использованием натуральных и синтетических стимуляторов аппетита увеличивают количество потребляемой пищи, не обеспечивая организм соответствующим химическим составом и не вызывая достаточно пролонгированного ощущения сытости. Поэтому через некоторое время закономерно вновь появляется чувство голода, и история повторяется.

Заболевания белой жировой ткани

Излишний вес – коварный бес!
Он крепко держит наши органы в осаде,
А также виден он и спереди и сзади...
Чтоб ты исчез, излишний вес!
Юрий Визбор

Ожирение (лат. *adipositas* - буквально: **ожирение**; лат. *obesitas* - буквально: **полнота, тучность, откормленность**) - отложение жира, увеличение массы тела за счёт жировой ткани (рис. 6.21). Ожирение является одной из так называемых **болезней цивилизации**. В экономически развитых странах как минимум 30% населения имеют избыточную массу тела. При этом частота ожирения прогрессивно растёт независимо от наследственных факторов – за 10 лет количество людей с патологически высокой массой тела увеличивается на 10%. Если такая тенденция сохранится, то к середине текущего века все население экономически развитых стран будет страдать ожирением.

Избыточная масса тела – состояние аномального или чрезмерного накопления жира в организме в такой степени, что это приносит вред здоровью. Особенно большой вред приносит ожирение здоровью женщин. Во-первых, это хроническое заболевание, которое невозможно скрыть от окружающих, являющееся для женщин причиной хронического стресса и частых эпизодов депрессии и заниженной самооценки. Во-вторых, наряду с психической травмой данное заболевание часто сопровождается метаболическими изменениями и увеличением риска возникновения нарушений других органов и систем, в особенности органов репродуктивной системы. На связь ожирения с репродуктивной системой указывает **гендерная разница** (ожирение достоверно чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В-третьих, у женщин ожирение сочетается с развитием нарушений менструального цикла и репродуктивной функции, гиперпролиферативных процессов в половых органах и молочных железах.

Жировая ткань может накапливаться как в местах физиологических отложений, так и в области молочных желез, бедер, живота. В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое обменное заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела за счёт чрезмерного накопления белой жировой ткани, сопровождающееся увеличением случаев общей заболеваемости и смертности населения.

Развитию ожирения способствуют гиподинамия и избыток легкодоступных углеводов, при котором в организме в виде триацилглицеролов в жировой ткани запасается жир.



Рис. 6.21. Комментарий излишней...

Предрасполагающие факторы ожирения.

1. Малоподвижный образ жизни.
2. Генетические факторы, в частности:
 - 2.а. Повышенная активность ферментов липогенеза;
 - 2б. Снижение активности ферментов липолиза;
3. Погрешности в характере и режиме питания (чрезмерное потребление углеводов, жиров, соли, сладких и алкогольных напитков, прием пищи на ночь и др.).
4. Физиологические состояния (лактация, беременность, климакс): стрессы, недосыпание, прием психотропных и гормональных препаратов (стероидов, инсулина, противозачаточных таблеток) и т. д.
5. Некоторые болезни, в частности, эндокринные заболевания (гипогонадизм, гипотиреоз, инсулинома, болезнь Иценко-Кушинга).
6. Психические нарушения, например, нарушения пищевого поведения, ведущие к перееданию.
7. Стрессы, недосыпание, прием психотропных и гормональных препаратов (стероидов, инсулина, противозачаточных таблеток) и т. д.

В последнее время ученые выявили зависимость ожирения от аденовирусной инфекции. Оказалось, что люди, зараженные аденовирусом и переболевшие аденовирусной инфекцией, быстрее набирают вес, чем здоровые люди. В процессе масштабного исследования установлено, что третья часть населения планеты, страдающая ожирением, является носителем этого вируса. В то же время, среди худощавых людей показатели намного ниже - всего 11 %. Таким образом, не всегда, но в некоторых случаях тучность является

следствием вирусной инфекции. Это исследование может по-новому взглянуть на проблему лечения ожирения.

Классификация ожирения. В основу классификаций ожирения положены различные принципы.

1. По **этиологическому принципу** выделяют **первичное и вторичное** ожирение. Главной причиной **первичного** (алиментарного) ожирения является избыток энергии, поступающей с пищей, по сравнению с энергозатратами организма. У 90 % тучных людей этот процесс обусловлен, с одной стороны, чрезмерным и неправильным питанием, с другой - недостаточным расходом поглощенных калорий из-за малоподвижного образа жизни. Определенное значение имеют и наследственно-конституциональные факторы. Считается, что тучные люди способны наследовать некоторую предрасположенность к избыточному образованию жировой ткани, которая проявляет себя только под воздействием внешних условий (неправильное питание и малоподвижность).

Вторичное (симптоматическое) ожирение является симптомом других заболеваний: повреждения и заболевания головного мозга и желез внутренней секреции, регулирующих обмен веществ и аппетит. В таких ситуациях ожирение является лишь одним из симптомов другого заболевания. Оно требует специального лечения.

2. По **внешним проявлениям** различают симметричный (универсальный), верхний, средний и нижний типы ожирения. При симметричном типе отмечается равномерное накопление жира в жировой ткани разных участков тела. Верхний тип ожирения характеризуется отложением жировых масс в гиподерме кожи лица, затылка, шеи, плечевого пояса, молочных желез. При среднем типе жир накапливается в виде фартука в гиподерме живота, а при нижнем – в области бедер и голеней.

3. По **отклонению массы тела от нормальных показателей** различают несколько степеней ожирения:

I степень: избыточная масса тела составляет 20-29%;

II степень: превышение массы тела составляет 30-49%;

III степень: превышение массы тела равно 50-99%;

IV степень: превышение массы тела равно 100% и более.

У больных ожирением III-IV степени, а в некоторых случаях при крайних вариантах II степени возникает так называемое **морбидное ожирение**, сопровождающееся изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, легких, органов пищеварения.

4. **Морфологическая классификация.** Учитывают размеры адипоцитов и их количество. Различают **гипертрофический, гиперпластический и смешанный** типы ожирения. При гипертрофическом ожирении, характеризующемся злокачественным течением, происходит многократное увеличение размеров адипоцитов,

накапливающих жиры, без увеличения их количества. Клетки при этой форме ожирения содержат триацилглицеролов в несколько (8-10) раз больше, чем в норме с увеличением клеточных размеров (Рис. 6.22). При гипертрофическом типе ожирения наблюдается увеличение размеров адипоцитов в 10-15 и более раз. Данный тип ожирения характерен для взрослых индивидуумов. При этом клетки становятся малочувствительными к инсулину, но высокочувствительны к липолитическим гормонам. Наиболее частой причиной гипертрофической формы ожирения является алиментарная. Гипертрофическая форма ожирения встречается наиболее часто - в 70-80% случаев. Течение гипертрофического варианта ожирения злокачественное. При этом из-за высокой чувствительности адипоцитов к липолитическим ферментам в крови постоянно увеличено содержание жирных кислот, повышено и содержание триацилглицеролов. В связи с выраженными нарушениями жирового обмена возникают тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, которые и приводят больного к смерти.

При гиперпластическом типе ожирения увеличивается количество адипоцитов, но содержание в них жира не изменяется (Рис. 6.23). Гиперплазия клеток чаще сочетается с нормальной чувствительностью их к инсулину, нормальным содержанием в крови инсулина, липидов и глюкозы. Метаболические расстройства не выявляются, и поэтому течение этого типа ожирения обычно доброкачественное. Стойкое уменьшение массы тела при помощи диеты и физической активности при этом типе ожирения затруднено, т.к. общее количество жировых клеток остается прежним. Поэтому масса тела снижается за счет падения жира в адипоцитах и после лечения вес обычно быстро восстанавливается.

Смешанная форма. Гиперпластическое ожирение редко встречается как самостоятельная форма заболевания. Чаще всего имеет место **смешанная форма**, при которой у больных отмечается и увеличение числа адипоцитов и их объема.

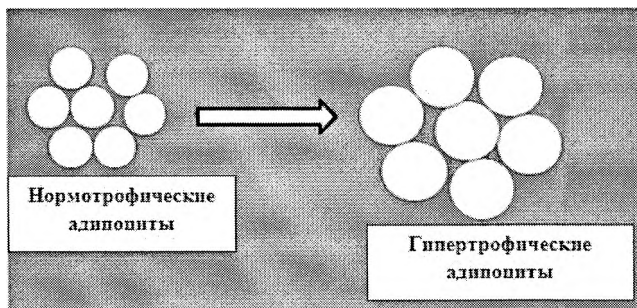


Рис. 6.22. Гипертрофическое ожирение

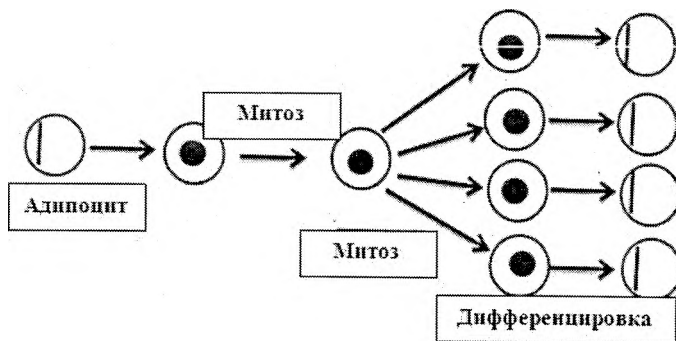


Рис. 6.23. Гиперпластическое ожирение

Алиментарное ожирение в последние десятилетия приобрело характер эпидемии среди населения развитых стран. Это связано исключительно с образом жизни многих современных людей. Несбалансированное нерегулярное питание, частое употребление в пищу, так называемого **фастфуда** (блюд быстрого приготовления) и переедание в сочетании с малоподвижным образом жизни приводят к избыточной массе тела. Дополнительными predisposing факторами в данном случае являются наследственная склонность к ожирению и отклонения в пищевом поведении (например, привычка есть ночью или переедание при стрессе). Большое значение в развитии ожирения имеет злоупотребление в пищу углеводов, быстро превращающихся в жиры (**метаболическое ожирение**).

Эндокринная форма ожирения связана с различными заболеваниями органов эндокринной системы. В данном случае отложение избыточного количества жира в организме является симптомом основного заболевания. Пациентам, страдающим этой формой заболевания, необходимо комплексное лечение, направленное в первую очередь на коррекцию гормонального фона в организме. **Церебральное ожирение** может возникнуть в результате инфекционных заболеваний, травм и опухолей головного мозга или некоторых его структур (гипоталамус, гипофиз). Эта форма заболевания называется также мозговой. **Лекарственное ожирение** может развиваться в результате длительного приема некоторых лекарственных препаратов, таких, как глюкокортикоиды, комбинированные оральные контрацептивы, антидепрессанты и др.

7. В зависимости от характера распределения избыточной жировой ткани в организме ожирение подразделяется на следующие типы.

А. Андроидный тип ожирения (ожирение по типу «яблока») характеризуется тем, что жировая ткань откладывается в основном в верхней части тела (подмышечная область, живот). Такая клиническая картина наблюдается чаще всего у больных с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом, нарушением липидного обмена, гипертонической болезнью, а также при гиперандрогении и гирсутизме у женщин. Абдоминальное ожирение – частный случай ожирения, развивающегося по андроидному типу. Накопление жира происходит преимущественно в гиподерме живота. Происходит также увеличение объема жировой клетчатки, окружающей внутренние органы.

Б. Гиноидный тип ожирения (по типу «груши»). В этом случае избыточное отложение жира происходит преимущественно в жировой ткани нижней части туловища: в гиподерме живота, ягодиц и бедер. Этот тип ожирения встречается чаще у женщин.

В. Для смешанного типа ожирения характерно равномерное распределение избыточной жировой ткани в организме.

Согласно классификации ВОЗ, при объёме талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин возрастает риск развития сопутствующих ожирению заболеваний (Рис. 6.24).

Причины избыточного веса влияют на распространение жировой ткани, ее характеристики (мягкость, упругость, процент содержания жидкости), а также на присутствие или отсутствие изменений кожи (растяжения, расширенные поры, так называемый «целлюлит»).

Морфофункциональная характеристика белой жировой ткани при ожирении. Раньше ошибочно считали, что количество адипоцитов в организме устанавливается в раннем детстве и остается неизменным в течение всей жизни. Поэтому бытовало мнение, что нарастание массы БелЖТ происходит за счет гипертрофии адипоцитов. Однако сейчас твердо установлено, что накопление массы белой жировой ткани за счет гипертрофии белых адипоцитов имеет место примерно в 80% случаев ожирения. В 20% случаев его наблюдается не только гипертрофия, но и гиперплазия адипоцитов. Это наиболее тяжелые случаи ожирения, которое развивается у молодых индивидуумов при избыточном потреблении пищи. При этом количество адипоцитов при гиперпластической форме ожирения может увеличиваться в 3-4 раза по сравнению с нормотрофическими людьми. Это обусловлено размножением малодифференцированных предшественников и дифференцировкой их в зрелые белые адипоциты.

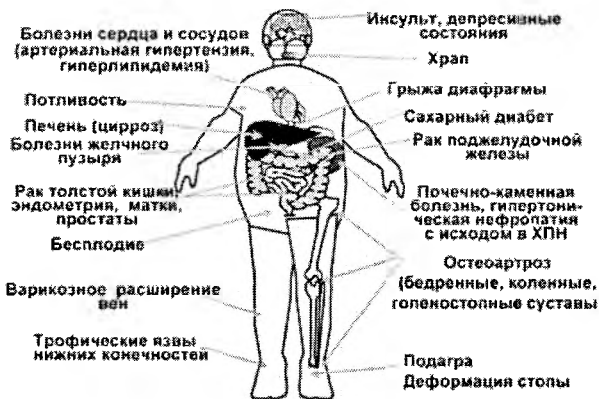


Рис. 6.24. Заболевания, развитие которых возможно при ожирении

Лечение ожирения.

1. Диета. Консервативные методы лечения ожирения.

Традиционные методы устранения лишнего веса направлены на нормализацию питания и увеличение физической активности человека. Эффективность диет и тренировок значительно повышают массаж, обертывания и другие медицинские и косметические процедуры, улучшающие тонус тканей и способствующие выводу из организма лишней жидкости. При всей правильности консервативных методов лечения избыточного веса у них есть ряд недостатков. Во-первых, сбалансированное питание и тренировки не позволяют худеть быстро. При этом, если резко ограничить прием пищи, то похудение может наступить достаточно быстро, но при возвращении к обычному режиму масса тела быстро возвращается к прежним значениям. Кроме того, следует учитывать, что у многих людей, страдающих лишним весом, имеются ограничения и противопоказания к лечению с применением физических нагрузок и диет.

2. Медикаментозные препараты для лечения ожирения.

Медикаментозное лечение избыточного веса проводится с использованием препаратов с разными механизмами действия. Одни таблетки подавляют аппетит, другие улучшают обмен веществ, третьи оказывают мочегонный и слабительный эффект и т. д. Наиболее эффективными и безопасными считаются комплексные средства, нормализующие метаболизм и не допускающие переедания. Считается, что у таблеток есть ряд недостатков: они отпускаются из аптек только по рецепту врача и стоят достаточно дорого, а также обладают неприятными побочными эффектами.

В последнее время для лечения ожирения широко пропагандируются таблетки **Диетресса**. Основным компонентом этих таблеток являются антитела к каннабиноидным рецепторам CB1. Эти рецепторы располагаются в головном мозге человека: в гипоталамусе, гиппокампе и других участках головного мозга. Имеются они и в жировой ткани. Диетресса – новый препарат на рынке. В настоящее время существуют исключительно положительные отзывы на этот препарат, основанные на основе опроса его потребителей, причем опрос производился с использованием сайта производителя, что не позволяет считать данные этого опроса абсолютно объективными. Во-первых, прием Диетрессы для похудения должен производиться только на фоне сбалансированной диеты, богатой белками и клетчаткой. Но такая диета сама способна подавлять аппетит. Поэтому таблетки Диетресса – только вспомогательное, но не основное средство для похудения. Кроме того, Диетресса не уменьшает уже существующие жировые отложения, поэтому в любом случае необходимо уменьшать потребление пищи. Следует также учитывать, что повышенный аппетит может быть не связан с гипоталамусом: он в большей степени связан с секрецией инсулина. Таким образом, Диетресса не является панацеей от ожирения.

Народная медицина. В народной медицине при лечении избыточного веса основной упор делается на потребление лекарственных трав в разных видах. Известным средством для борьбы с лишними килограммами считается настой кукурузных рылец. Не менее распространены и препараты для похудения на основе травяных сборов. Так, приверженцы народной медицины советуют принимать высушенные, смешанные в равных пропорциях и заваренные кипятком листья ромашки, бессмертника, зверобоя и березы. Лечение ожирения проводится также с использованием ванн с отварами лечебных растений, например, цикория. Эффективность применения народных средств от ожирения не доказана, к тому же они могут нанести вред организму. Поэтому их стоит использовать только как вспомогательные и лишь после одобрения лечащим врачом.

Липосакция. Липосакция как современная технология удаления избытков жира в пластической хирургии используется уже 30 лет. Первую липосакцию осуществил в 1974 году французский гинеколог Г. Фишер со своим младшим сыном. Они использовали канюли, применяемые для выскабливания матки. В 1977 году пластический хирург И.-Д. Иллоуз стал удалять локальные отложения жира путем их выскабливания и одномоментной аспирации с помощью вакуумного насоса. С той поры липосакция многократно совершенствовалась с целью улучшения конечного результата и уменьшения риска при хирургическом вмешательстве. В настоящее время операция может проводиться разными методами – с помощью лазера, ультразвука и традиционных хирургических инструментов. Однако суть у нее одна:

врач делает небольшие отверстия на теле пациента, через которые удаляет лишний жир. Данный метод позволяет избавиться от проблемы быстро и без усилий, но имеет множество недостатков. Во-первых, любая операция – это стресс для организма и возможность развития различных осложнений. Во-вторых, кожа в зонах липосакции часто теряет тонус, обвисает, появляются ямки и неровности, могут формироваться пигментные пятна и рубцы. И, в-третьих, без изменения образа жизни жировые отложения после операции быстро возвращаются к прежнему объему.

Лазерная липосакция (липолиз) представляет собой последнюю разработку в области коррекции тела. Широкое клиническое распространение лазерная липосакция получила только в 2006 году и сразу зарекомендовала себя как эффективный способ, практически не имеющий осложнений и требующий минимальной послеоперационной реабилитации. Для лазерной липосакции используются специальные приборы (Рис. 6.25) и принципиально новых 2 типа лазеров: неодимовый и диодный, выпускаемые различными производителями.

Операция «лазерная липосакция» очень похожа на традиционную липосакцию и имеет общие принципы. Однако канюля для лазерной липосакции значительно тоньше по сравнению с традиционной канюлей, что позволяет из более маленького прокола выполнять саму операцию. Другим отличительным признаком канюли для лазерной липосакции, является то, что ее край излучает лазерный свет, который хорошо просвечивает кожу, что значительно увеличивает точность операции.

Разрушение жировой ткани при лазерной липосакции происходит за счет фототермического и фотомеханического повреждения клеток. Лазерный свет вызывает нагревание жировых клеток с последующим их разрушением, а избыточное тепло способствует остановке кровотечения и стимулирует выработку новых коллагеновых волокон в коже. Таким образом, лазерный свет обладает следующими качествами (Рис. 6.26).

1. Способствует уменьшению жировой ткани вследствие нагревания и разрушения адипоцитов.
2. Вызывает подтяжку кожи в результате коагуляции коллагена.
3. Уменьшает кровотечение и отечность тканей вследствие коагуляции сосудов.

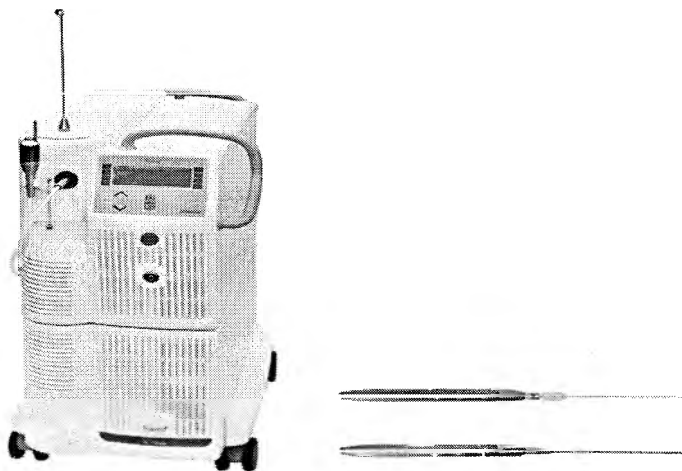


Рис. 6.25. Неодимовый лазер FOTONA для лазерной липосакции и тонкие канюли для нее

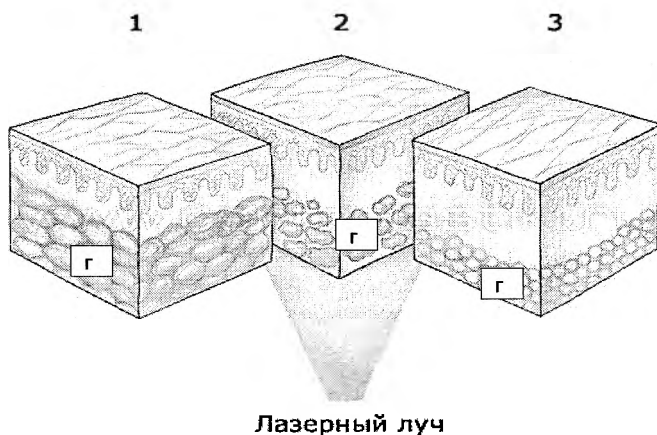


Рис. 6.26. Механизм действия лазера на жировую ткань гиподермы. Под действием лазерного луча в коже происходит уменьшение толщины гиподермы (Г)

Липотерапия. Липотерапия – это щадящая разновидность липосакции, безоперационная липосакция, метод удаления излишнего жира путем инъекции жирорастворяющих препаратов непосредственно

в проблемную область поверхности тела. Одним из таких препаратов является **Аквалюкс**, который позволяет эффективно и надежно, без рецидивов, уменьшить количество жировых клеток в зоне воздействия. Препарат представляет собой биологически инертный, нетоксичный и полностью усваиваемый организмом гелеобразный раствор. Действие Аквалюкс основано на разрушении плазмолеммы адипоцитов и активации дренажных функций лимфатических сосудов жировой ткани. Благодаря этому происходит быстрое выведение из организма продуктов разрушения клеток. Такой способ воздействия гарантирует, что разрушенные жировые клетки не восстановятся. Аквалюкс обеспечивает локальное действие только в зоне введения и только на жировые клетки, не повреждая при этом окружающие другие клетки ткани. Преимущества липотерапии перед оперативными методами коррекции фигуры очевидны. Это минимальная травматичность, равномерный эффект от процедуры, отсутствие периода подготовки и реабилитации, постоперационных осложнений (выраженная отечность и болезненность, воспалительные процессы) и необходимости ношения компрессионного белья. По сравнению с рядом других методов коррекции фигуры, липотерапия – относительно недорогая процедура при том, что эффект от нее при рациональном режиме питания способен сохраняться длительное время. Сама по себе липолитическая процедура безболезненна и не требует даже местной анестезии. При этом лишний жир можно удалить не только на теле, но и на лице.

Как и любой другой терапевтический метод, липотерапия имеет определенные противопоказания, в том числе: беременность, лихорадочные состояния, общие нарушения жирового обмена, а также индивидуальная непереносимость компонентов, входящих в состав коктейля. Именно поэтому, прежде чем прибегнуть к избавлению от лишних объемов жировой ткани при помощи липотерапии, стоит предварительно проконсультироваться с врачом.

Одним из новых подходов оказалась оценка действия лекарственных соединений на лептиновые рецепторы и лептин-сигнальные структуры клетки. Лекарственные средства, которые стимулируют функционирование каскадов лептин-зависимой сигнализации, могут приводить к расторможению апоптоза, повышению уровня реакций метаболизма адипоцитов и потере жировой массы. При развитии ожирения в результате снижения чувствительности клеток гипоталамуса к лептину низкомолекулярные лекарственные соединения, проникающие через ГЭБ и действующие на лептиновые рецепторы непосредственно или опосредовано через лептин-сигнальные системы, могут обладать существенными терапевтическими свойствами. Другим подходом в лечении ожирения может служить использование антагонистов NPY-рецепторов, которые обеспечивают влияние нейропептида Y на процесс потребления пищи. Повышение

расходования энергии с помощью фармакологической стимуляции синтеза белков UCP-2 и UCP-3 (термогенинов) может явиться дополнительным методом лечения избыточной массы тела.

И, наконец, интересным подходом в контроле роста жировой ткани может явиться метод применения ингибиторов ангиогенеза для торможения роста неоваскуляризации жировой ткани. Данный метод позволяет снижать количество жировых отложений путем торможения пролиферации эндотелия сосудов белой жировой ткани и индуцировать апоптоз адипоцитов.

В заключение этого раздела следует отметить, что в лечении ожирения большие трудности связаны с тем, что жировая ткань не является метаболически гомогенной. В адипоцитах имеются α_2 - и β -адренорецепторы. Первые стимулируют липогенез, тогда как вторые – липолиз. Количество и активность последних неодинаковы в адипоцитах разных участков тела, что и создает гетерогенность жировой ткани. Найдены различия в действии инсулина и катехоламинов на жировые депо. Паратгормон вызывает липолиз лишь в жировых депо женщин и интактен у мужчин.

Чувствительность жира в депо разной локализации к липолитическим влияниям неоднородна. Распад жира активнее происходит в жировой ткани, расположенной в области подбородка, шеи, над- и подключичных ямок. Наиболее стабильным и трудно поддающимся распаду является жир, находящийся на передней брюшной стенке и, особенно, в области ягодиц. Абдоминальные депо легче подвергаются липолизу, чем подкожные. Разные свойства жировых отложений обусловлены тем, что количество катехоламиновых рецепторов на мембранах адипоцитов, расположенных в области подбородка, шеи, верхней половины грудной клетки, значительно превосходит количество рецепторов в жировых клетках в области живота, ягодиц, бедер. В связи с этим любые способы воздействия на жировую ткань вызывают липолиз в основном в тех отложениях жира, в которых много катехоламиновых рецепторов, поэтому жировые «фартурк» и «галифе» практически не поддаются терапии. Помимо адренорецепторов на скорость липолиза в жировых депо влияет разная активность липопротеиновой липазы: она максимальна у женщин в области бедер, минимальна как у женщин, так и у мужчин в сальнике. Причины повышения активности липазы не изучены.

Аутотрансплантация собственной жировой ткани (липофиллинг). Трансплантация собственной жировой ткани в последнее время стала широко применяться. Прежде всего, она используется в косметических целях. Она используется для увеличения недостающего объема при возрастных изменениях (липофиллинг носовых складок, губ, коррекция впалых щек и т.д.), а также для реконструкции поврежденных тканей

(в послеожоговой пластике, для коррекции рубцовых и атрофических изменений мягких тканей и кожных покровов). Как показали исследования, стволовые клетки пересаженной БелЖТ обладают уникальной способностью к интеграции в окружающие ткани, улучшая их структурно-функциональное состояние. Поэтому пересаженная белая жировая ткань не только восполняет косметический дефект, но и восстанавливает окружающие ткани, омолаживает их.

Поскольку трансплантируется собственная жировая ткань, то отсутствуют какие-либо осложнения. Кроме того, правильно трансплантируемая БелЖТ, в отличие от искусственных **филлеров (наполнителей)**, таких, как Ювидерм, Рестилайн и т.д., эффект от которых длится обычно не более 4-8 месяцев, дает постоянный и превосходный косметический эффект. Липофиллинг используется и как самостоятельная процедура, и как дополнение к хирургическим омолаживающим операциям. К сожалению, пока еще не разработана единая техника липофиллинга. Пластические хирурги только начинают понимать перспективность и эффективность трансплантации жировой ткани для эстетической медицины.

«Целлюлит». Одной из проблем людей с большой массой тела является так называемый «целлюлит». Следует сразу оговориться о неправильном употреблении указанного термина для данного случая, ибо целлюлит в ортодоксальном понимании – это воспалительный процесс гиподермы кожи, флегмона (флегмонозное воспаление). Эта патология будет описана ниже. Поэтому специалисты в данном случае термином «целлюлит» предпочитают не пользоваться, а называют это явление **липодистрофией** или **липосклерозом**. Таким образом, термин «целлюлит» здесь неправомерен. Поэтому он взят в кавычки, поскольку никакого воспаления в данном случае нет.

Патогенез «целлюлита». «Целлюлит» - это локальное увеличение адипоцитов и нарушение гемо- и лимфомикроциркуляции в жировой ткани, сопровождающиеся дистрофическими и склеротическими изменениями. По данным статистики, у женщин «целлюлит» встречается в 80-95% случаев, а у мужчин - практически никогда. Одна из причин возникновения «целлюлита» - действие женских половых гормонов - эстрогенов. Они оказывают свое действие в «проблемных местах» – в области ягодиц и бедер. У мужчин этих гормонов крайне мало.

При развитии «целлюлита» в адипоцитах вначале наблюдается дисбаланс между липогенезом и липолизом: жировые клетки перестают выделять жиры и накапливают их в избыточном количестве. Наблюдается гипертрофия и гиперплазия адипоцитов. В результате из-за несбалансированного роста жировой ткани нарушается ее кровоснабжение и развивается отек (**эдематозная стадия**). Одновременно коллагеновые волокна растягиваются, а затем и

утолщаются, так как активируются фибробласты, дополнительно синтезирующие волокнистый каркас интерстициальной соединительной ткани. Адипоциты накапливают конечные продукты обмена веществ и токсические вещества. В результате развиваются их дистрофические изменения (**липидистрофическая стадия**). Такие адипоциты объединяются в гипертрофированные гроздья (**липосклеротическая стадия**), переходящая в **стадию липофиброза**. Заключительная стадия – **стадия атонии**, когда в результате дистрофических процессов жировая ткань и покрывающая ее кожа становятся дряблыми.

Кроме указанной, существует и иная периодизация. Косметологи выделяют 4 стадии развития «целлюлита».

1-я стадия - предцеллюлитная. Все начинается с замедления тока крови в капиллярах, увеличения проницаемости их стенок, нарушения венозного оттока и циркуляции жидкости в лимфатической системе. Видимые внешние проявления в эту стадию отсутствуют. Единственным свидетельством патологических изменений считают появление синяков от незначительных ушибов, а также небольшую отечность тканей.

2-я стадия - начальная. В эту стадию постепенно нарастает отечность, скапливаются токсины, развивается гипоксия тканей. Изменения видны только при захвате кожи в складку или при мышечном напряжении и проявляются в виде эффекта "**апельсиновой корки**". Отмечается некоторая бледность кожи и снижение ее эластичности в пораженных областях.

3-я стадия – микронодулярная (Рис. 6.27). В эту стадию адипоциты сливаются в гроздья, а соединительнотканые перегородки жировой ткани становятся грубыми, похожими на рубцы. Отечность и нарушение микроциркуляции прогрессируют. Внешне наблюдается явный эффект "**апельсиновой корки**" без специальных тестов, причем как стоя, так и лежа. Кожа приобретает мелкоузловатый (микронодулярный) вид. В эту стадию можно пропальпировать мелкие и средние узелки. Отек тканей становится заметным, видны капиллярные «звездочки». При глубокой пальпации ощущается болезненность.

4-я стадия – макронодулярная (см. Рис. 6.27). В тканях нарастают застой лимфы и венозный застой, что ведет к нарастанию отека. Выраженная гипоксия способствует еще большему образованию рубцов и отеков. Внешние признаки при 4-й стадии следующие: обнаруживаются крупные, болезненные, спаянные с кожей узлы, которые легко прощупываются, а также впадины и участки отвердения. Определяются выраженный отек тканей, болезненность при пальпации пораженной области, а также локальное изменение температуры тканей.

Наиболее часто встречаются 2-я и 3-я стадии. 4-я стадия встречается довольно редко. Эта стадия требует медицинской помощи, тогда как при 2-й и 3-й стадиях обычно достаточно собственных мероприятий.

Развитие «целлюлита» исключительно у женщин и отсутствие его у мужчин объясняется следующим. Во-первых, как упоминалось, это объясняется высоким уровнем у женщин эстрогенов. Во-вторых, и это, очевидно, наиболее вероятная причина - различия в строении соединительной ткани дермы и гиподермы у женщин и мужчин (Рис. 6.28).

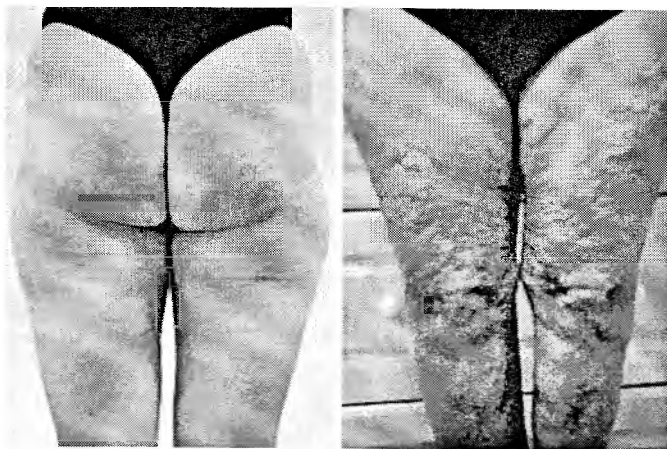


Рис. 6.27. 3-я (слева) и 4-я (справа) стадии «целлюлита»

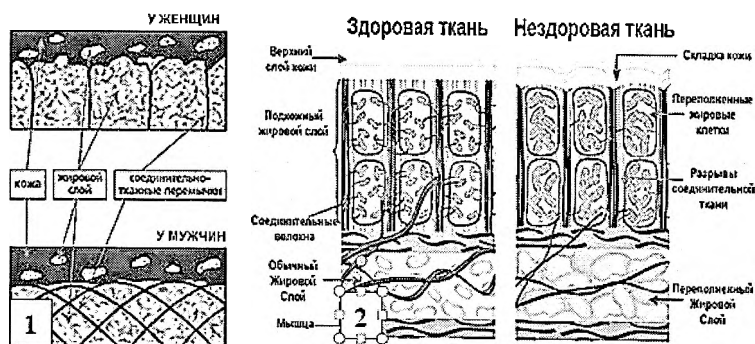


Рис.6.28. Различное расположение коллагеновых волокон в гиподерме и дерме у женщин (сверху) и мужчин (снизу); 2 – строение нормальной кожи и кожи при «целлюлите»

Как видно из рисунка 29,1, у женщин коллагеновые волокна гиподермы направляются вертикально и параллельно друг другу,

вплетаясь в плотную соединительную ткань дермы. При этом создается выход к поверхности разрастающейся жировой ткани, и при «целлюлите» она выпячивает кожу. У мужчин коллагеновые волокна гиподермы идут косо и, подходя к волокнам дермы, взаимодействуют с ними, а затем поворачивают, возвращаясь в гиподерму и формируя аркады. Эти волокна переплетаются между собой, формируя сеть, в ячейках которой и находится жировая ткань. Таким образом, ее дольки окружены со всех сторон коллагеновыми волокнами, не имея прямого выхода к поверхности. Кроме того, такая упаковка коллагеновых волокон препятствует распространению БелЖТ. На рис. 29,2 показаны общие изменения жировой ткани гиподермы при «целлюлите».

Факторы, способствующие развитию «целлюлита». Среди множества факторов, являющихся прямыми или косвенными причинами нарушения липидного обмена и, следовательно, развития «целлюлита», наиболее достоверными являются следующие:

- наследственность;
- возраст. В 15% случаев «целлюлит» встречается у молодых девушек, в 25% - у молодых беременных женщин. У 15% женщин «целлюлит» появляется во время менопаузы. Остальные 45% приходятся на средний возраст;
- курение. При курении в организме усиленно разрушается витамин С, который важен для синтеза коллагена;
- нарушения белкового обмена, в частности, снижение содержания в крови белка альбумина;
- Нарушение водно-солевого баланса;
- гормональный дисбаланс, прежде всего, дисфункция яичников, сопровождающаяся повышением содержания в крови эстрогенов;
- заболевания щитовидной железы и другие эндокринные нарушения;
- нарушение правильного режима питания;
- гиподинамия, т.е. малоподвижная жизнь;
- хронический стресс

Комплекс антицеллюлитных мер

1. Правильное питание. Нельзя употреблять в пищу жирную и жареную пищу, сладкие, мучные продукты. Принимать пищу необходимо часто, но небольшими порциями. Это поможет нормализовать вес и обмен веществ, будет способствовать выведению из организма токсинов.

2. Мышечная активность с вовлечением в работу мышц проблемных зон. При этом активизируется кровообращение вокруг «целлюлитных» клеток, заставляя их выделять накопленный жир.

3. Ручной массаж или LPG-терапия помогут диссоциировать скопления пораженных клеток. LPG-терапия (терапия Louis Paul Gutoy - терапия Люиса Пауля Гути) - антицеллюлитный вакуумный аппаратно-

роликовый массаж с использованием аппарата LPG. Самый эффективный и безопасный метод коррекции фигуры и лечения «целлюлита».

4. «Антицеллюлитная» косметика улучшает микроциркуляцию, делает кожу более плотной и упругой, а «целлюлитные» бугорки менее заметными. Чтобы полезные вещества наверняка попали в пункт назначения – жировую ткань гиподермы – антицеллюлитную косметику рекомендуется сочетать с обертываниями.

5. Избавиться от целлюлита поможет озонотерапия, мезотерапия, талассотерапия, но курсы этих процедур неизбежно придется повторять каждые 6-12 месяцев.

Воспалительные процессы БелЖТ. Лучшие всего изучены воспалительные поражения белой жировой ткани гиподермы. В ней эти процессы могут начинаться как в самих дольках, так и в междольковой соединительной ткани, и протекают с вовлечением мелких венул, капилляров, а также крупных сосудов мышечного типа. Если процесс захватывает только мелкие микрососуды, то он обычно ограничивается одной или несколькими жировыми дольками. Если же поражаются крупные сосуды, то возникают глубокие деструктивные изменения вплоть до некроза, захватывающего всю зону васкуляризации пораженным сосудом.

Воспалительные поражения подкожной жировой ткани называются **панникулитами**. Они могут быть вызваны различными факторами: механическими, химическими, биологическими. В связи с этим в зависимости от этиологического фактора выделяют:

а) искусственные (искусственные) панникулиты, возникающие на месте инъекций масляных растворов лекарств, или инсулина;
б) симптоматические панникулиты - панникулиты в результате травм, интоксикаций, инфекционных болезней, например, сыпного тифа. В последнем случае панникулит обусловлен прежде всего местными нарушениями кровообращения в сочетании с действием токсических факторов.

Травматические и воспалительные поражения гиподермы сопровождаются некрозом, высвобождением большого количества жирных кислот, которые, в свою очередь, инициируют дальнейшую сильную воспалительную реакцию. Это ведет к активации макрофагической реакции, фагоцитоза и формированию липогранулемы с характерными пенистыми клетками. Эта стереотипная реакция «повреждение→ воспалительная реакция→ некроз→ липогранулема» развивается при поражении не только жировых долек, но и междольковых соединительнотканых перегородок, и лежит в основе травматического панникулита.

Химические вещества, например, различные масляные субстанции, вводимые под кожу с лечебной целью, могут не вызывать ответной

реакции и подвергаться организации. Однако часто вокруг них формируются тубероидные или липофагические гранулемы с массивной гистиоцитарной реакцией, образованием пенистых клеток и последующим фиброзом.

Различают также панникулиты, возникающие в результате внедрения в гиподермальную жировую клетчатку инфекционных агентов (кокков, микобактерий, грибов). В результате возникают воспалительно-некротические изменения, глубина проникновения которых зависит от вида и массивности инфекции и определяет наблюдаемую гистологическую картину.

Если воспалительный процесс первоначально возникает в междольковой соединительной ткани гиподермы, то довольно часто он захватывает септальные кровеносные сосуды. В этом случае воспаление протекает с резко выраженным отеком, воспалительной инфильтрацией, скоплением гистиоцитов, гигантских клеток, пролиферацией кровеносных сосудов и последующим фиброзом. Это может наблюдаться при хроническом течении узловатой эритемы.

В том случае, когда патологический процесс (например, нодулярный васкулит, возникающий в результате отложения в сосудах кожи иммунных комплексов) поражает крупные сосуды кожи с их обструкцией, то это ведет к некрозу гиподермальной жировой клетчатки и последующему воспалительному процессу (часто с образованием эпителиоцелоточных гранул как в соединительнотканых перегородках, так и в жировых дольках. В последующем развивается массивный фиброз, который при прогрессировании процесса захватывает всю гиподермальную клетчатку. Может наблюдаться вторичное размягчение некротических масс с последующей перфорацией дермы, эпидермиса и образованием язв.

Панникулиты объединены одним признаком: инфильтрацией гиподермы воспалительными клетками. Клиническая картина панникулитов неспецифична и характеризуется глубоко расположенными розовато-красными или синюшными узлами, которые иногда выступают над поверхностью кожи. При некоторых дерматозах узлы могут изъязвляться. Кроме того, наблюдаются другие симптомы: эритема, напряженность и болезненность кожи, повышение температуры. В связи с этим в основе одной из классификаций лежат патогистологические признаки, позволяющие определить первичное поражение жировой дольки или фиброзной перегородки (септы), а также вовлечение в процесс сосудов. Выделяют **септальный** и **лобулярный** панникулиты, которые в свою очередь могут протекать с васкулитом и без васкулита. *Септальные панникулиты* характеризуются воспалительными изменениями в основном в соединительнотканых перегородках между жировыми дольками. *Лобулярные панникулиты* отличаются преимущественным поражением непосредственно самих

жировых долек. Конечной стадией воспалительных, травматических, метаболических, гормональных изменений жира гиподермы является липодистрофия.

К лобулярным панникулитам без васкулита относятся: идиопатический лобулярный системный панникулит Пфайфера-Вебера-Крисчена и кожный панникулит Ротман-Макаи ; травматический панникулит (холодовой, механический, химический); панкреатический панникулит; постстероидный панникулит (развивается у детей после отмены кортикостероидов); лобулярный панникулит, связанный с системными процессами (люпус-панникулит, саркоидоз, кольцевидная гранулема). Лобулярный панникулит с васкулитом включает узловатый васкулит и индуративную эритему. К септальному панникулиту без васкулита относится эозинофильный фасциит Шульмана, к септальному панникулиту с васкулитом - поверхностный мигрирующий тромбофлебит, панартериит.

Однако общепризнанной или единой классификации панникулитов нет. Вместе с тем существуют попытки группировать заболевания подкожной жировой клетчатки, кроме гистопатологических, по этиологическим или патогенетическим признакам (см. таблицу 3).

В сложных случаях для постановки точного диагноза панникулита необходимо учитывать следующие данные: тщательный анамнез; локализация высыпаний; связь с инфекцией, травмой, лекарственными инъекциями; культуральная диагностика (исключить стрептококковый фарингит при узловатой эритеме), определение антинуклеарных антител (исключить люпус-панникулит), определение уровня α_1 -антитрипсина для выявления панникулита с недостаточностью ингибитора α_1 -трипсина; биопсия кожи; иммуногистохимическое исследование при вероятном развитии злокачественных процессов; рентгеновский микроанализ (определение инородных тел при травматическом панникулите).

Таблица 3

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ

Панникулиты	Этиологическая классификация
Идиопатические	Синдром Пфайфера-Вебера-Крисчена Липогранулематоз подкожный Ротмана-Макаи
Физические	Холод, травма
Химические	Силикон, парафин, медикаменты
Биохимические	Некрозы подкожно-жировой клетчатки при

	панкреатите у новорожденных, карцинома поджелудочной железы, недостаточность ингибиции α_1 -трипсина
Психогенные	Артефакт
Микробные	Бактерии, грибы
Иммунологические	Васкулиты, коллагенозы, реакция “трансплантат против хозяина”
Дегенеративные	Кальцификация, амилоидоз, склероз
Пролиферативные	Цитофагический гистиоцитарный панникулит, лейкемии и лимфопролиферативные болезни

Панникулит нодулярный ненагнаивающийся фебрильный и рецидивирующий (Син.: панникулит спонтанный системный Пфайфера-Вебера-Крисчена, синдром Пфайфера-Вебера-Крисчена, Pfeifer-Weber-Christian-Syndrom, идиопатический панникулит Вебера-Крисчена, первичный спонтанный узловый панникулит, панникулит нодулярный системный, генерализованный липогрануломатоз, системная болезнь Вебера-Крисчена). Этот клинически характерный панникулит отличается длительным (в течение нескольких лет) приступообразным течением и симметричным возникновением подкожных узлов, которые оставляют на коже впадины после заживления. Заболевание считается самой частой формой панникулитов. Поражаются чаще всего женщины в возрасте от 30 до 60 лет.

Этиология заболевания неизвестна, возможно, мультифакторная. Причинами считаются инфекции, медикаменты, аутоиммунные процессы, нарушения функции поджелудочной железы, а также травмы. Иногда в процесс вовлекается жировая ткань внутренних органов (ретроперитонеальная, абдоминальная), что позволяет предположить системное заболевание жировой ткани. Острое начало, лихорадка, приступообразное течение и совпадение с другими инфекционными заболеваниями указывают на взаимосвязь возникновения заболевания с инфекциями. Предполагают наличие липотропного вируса.

Гистопатология. В свежих случаях (острая воспалительная стадия) имеет место лобулярный панникулит вначале с многочисленными нейтрофилами (острый нейтрофильный панникулит), а кроме того - нейтрофилами и гистиоцитами, которые приводят к выраженной воспалительной инфильтрации подкожной жировой клетчатки. В состав инфильтрата, помимо нейтрофилов и макрофагов, входят лимфоциты. В дальнейшем многочисленные гистиоциты увеличиваются в размерах, фагоцитируют адипоциты, превращаясь в “пенистые” клетки. Формируется липофаговая гранулема (гранулематозная стадия). Липофаговая гранулема непосредственно или реже после разжижения замещается фиброзной рубцовой тканью (фиброзная стадия). В заключительной стадии воспалительный процесс сменяется атрофией

подкожной жировой ткани, иногда с петрификацией. По мере развития атрофии возникает западение кожи с ее гиперпигментацией. Редко узлы вскрываются с выделением маслянистой жидкости. Характерно рецидивирующее течение. Ни одна из этих стадий не является специфичной для данного заболевания.

Липогранулематоз подкожный (Син.: кожный липогранулематоз Ротмана-Макаи, кожный идиопатический панникулит Ротмана-Макаи). В основе заболевания лежит асептическое неспецифическое воспаление подкожной жировой клетчатки. Термином “подкожный липогранулематоз” обозначают хронический ограниченный панникулит, который в отличие от синдрома Пфайфера-Вебера-Крисчена протекает без лихорадки и общей симптоматики. Самостоятельность заболевания оспаривается. Заболевание очень редкое. Преимущественно поражаются дети старшего школьного возраста и женщины средних лет. Эта форма панникулита (спонтанный панникулит Ротманна-Макаи) при клиническом и морфологическом сходстве с рецидивирующим панникулитом протекает более благоприятно, фиброзные рубцы подвергаются быстрой инволюции без рубцовой атрофии жировой ткани.

Этиология и патогенез заболевания неизвестны. Предполагается конституциональная или приобретенная предрасположенность ткани к воспалительной или грануляционной реакции. Определенную роль в развитии заболевания играют переохлаждения, травмы, интоксикации, инфекции.

Гистопатология кожи. Речь идет о лобулярном панникулите с очаговыми гранулематозными инфильтратами, пенистыми клетками, гистоцитарными гигантскими клетками и микропсевдокистами (масляные кисты с окружающей их липофаговой гранулемой). Гистологическая картина напоминает травматогенную липогранулему и болезнь Пфайфера-Вебера-Крисчена, т.е. не является специфичной.

Травматические панникулиты. В эту группу включены физические, травматические, химические, медикаментознообусловленные и искусственные панникулиты.

Холодовой панникулит возникает у младенцев и дошкольников, реже у подростков и взрослых через 6-72 часа после воздействия сильного холода на любом участке тела. У младенцев поражаются преимущественно щеки и подбородок, поскольку эти регионы особенно подвержены воздействию холода. У дошкольников описаны очаги в углах рта и на щеках после лизания льда или сосулек. В зрелом возрасте поражаются особенно полные женщины, например, после сильного воздействия холода при катании на лыжах, езде на мотоцикле или верхом (панникулит всадников); здесь холодовой панникулит возникает в области ягодиц и бедер. Кожа в пораженной зоне ощущается как

холодная, имеет синевато-красный цвет, в глубине прощупываются узлы или бляшки, которые в течение 2-3 недель регрессируют, иногда оставляя впадину. Профилактически рекомендуется заплата от холода.

Механический панникулит. Речь идет об экзогенно вызванном ограниченном некрозе жировой ткани с последующими воспалительными реакциями и рубцеванием. Поражаются преимущественно женщины, наиболее часто после 50 лет.

Этиология заболевания связана чаще всего с незамеченными тупыми механическими травмами. Вероятны и артефакты.

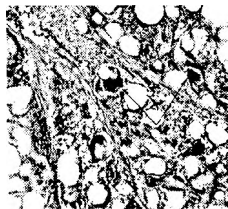
Патогенез. Липиды, высвободившиеся из разрушенных жировых клеток гидролитически расщепляются на глицерол и свободные жирные кислоты. Они вызывают острое нейтрофильное воспаление. Дальнейшее разрушение жировых клеток может привести к процессу самоподдержания воспаления.

Посттравматический панникулит - синдром молодых женщин.

Развивается у предрасположенных к нему лиц после минимальных травм и характеризуется возникновением прогрессирующих подкожных воспалительных узлов. В течение нескольких недель они в большинстве случаев регрессируют, иногда с дренажем некротического материала. У сильно тучных женщин узлы и впадины могут возникнуть на грудных железах. Следует как можно раньше исключить карциному груди. Особой формой реакции на травмы является инкапсулированный нодулярно-кистозный жировой некроз. Характерным для него являются смещающиеся болезненные, упруго-эластичные узлы в районе большеберцовой кости.

Гистопатология. Вначале обнаруживаются некротические жировые клетки и нейтрофильные лейкоциты, позднее лимфоциты и гистиоциты. Последние становятся вследствие жирового фагоцитоза пенистыми клетками и гигантскими клетками чужеродных тел, которые кольцом или полукругом охватывают жировые шарики или кисты. Эта липофаговая гранулема или травматогенная липогранулема постепенно замещается рубцовой тканью. В отдельных случаях доминируют эпителиоидные клеточные гранулемы.

В случае нодулярно-кистозного жирового некроза дольки жировой ткани с некротическими ячеистообразными жировыми клетками окружены толстой фиброзной капсулой. Эти псевдокисты могут на внутренней стенке быть покрыты



цериодосодержащей кутикулоподобной псевдоаппилярной мембраной (мембранозный жировой некроз).

Панникулит вследствие введения силикона и парафина. После инъекций силиконового масла или парафина, вызванных

косметическими причинами, может возникнуть силиконома или парафинома, причем часто после латентного периода, длящегося 10-20 и более лет. В качестве причин панникулита (олеома, олеосклерома) могут рассматриваться и инъекции масляных медикаментов (камфара и другие плохо резорбирующиеся вещества) (Рис. 6.29).

Рис. 6.29. Панникулит, вызванный введением под кожу жирового раствора лекарственного вещества. Развилась олеогранулема. Стрелками показаны клетки Пирогова-Лангханса

В области инъекции, хотя в результате миграции материала возможно и на некотором расстоянии от нее, появляются большие воспалительные узлы со стойкой персистенцией. Особой формой масляной гранулемы является склерозирующая липогранулема, которая наблюдается у мужчин в области гениталий вследствие самоинъекций парафинового масла. Прогноз заболевания неблагоприятный. Встречаются изъязвления и распространенный панникулит, а также саркоматозные трансформации.

Гистопатология. В жировой ткани наблюдаются вакуоли различной величины и фиброз (по типу "швейцарского сыра"). Спектроскопия может прояснить природу привнесенных веществ.

Медикаментозный панникулит. Лекарственные реакции в подкожной жировой ткани проявляются преимущественно в виде узловатой эритемы. В качестве провоцирующих факторов рассматриваются чаще всего контрацептивные препараты, салицилаты, пенициллин, сульфатиазол, искусственные подсластители, такие, например, как аспартам. Галогены (йодиды или бромиды) могут вызывать поствоспалительные реакции подкожной жировой ткани.

Постстероидный панникулит. Этот очень редкий вид панникулита может возникнуть у детей через 1-14 дней после внезапной отмены принимаемых внутрь в относительно высоких дозах глюкокортикоидов. Возникают красного цвета подкожные узлы диаметром от 0,5 до 4 см, которые через несколько недель или месяцев спонтанно регрессируют. Гистологически этот лобулярный панникулит со звездообразными иголочками кристаллов в гистоцитарных гигантских клетках напоминает подкожный адипонекроз новорожденных. Прогноз благоприятен.

Целлюлит (флегмона кожи и слизистых оболочек). Целлюлит – острое разлитое (флегмонозное, от греческого *phlegmone* - жар, воспаление) гнойное воспаление дермы, гиподермы, межмышечной белой жировой ткани, подкожной мышцы, а также слизистых оболочек и некоторых других органов (Рис. 6.30).

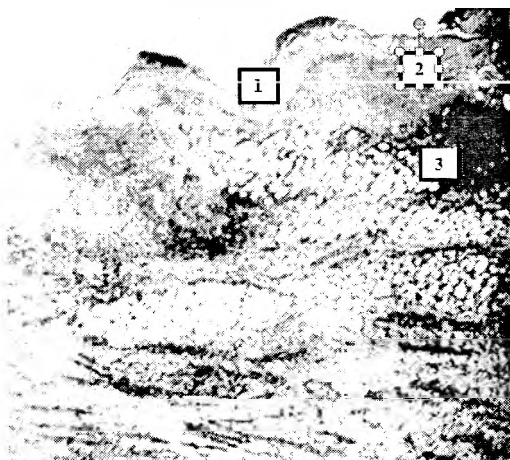


Рис. 6.30. Флегмонозное воспаление (целлюлит). Тотальный некроз кожи и подкожной клетчатки. Обратите внимание на скудную лейкоцитарную инфильтрацию. Окраска гематоксилином и эозином. х50.

1 – некротизированный и на значительных участках десквамированный эпидермис; 2 – гнойные очаги в дерме; 3 – зоны некроза

Целлюлит

характеризуется диффузным пропитыванием ткани гнойным экссудатом и расслаиванием ее с тенденцией к быстрому и безграничному распространению по межклеточным пространствам. Выражается в болезненной припухлости, красноте кожи, отеке окружающих тканей, воспалении ближайших лимфатических узлов. Гнойная форма флегмоны чаще вызывается *S. aureus*, *S. pyogenes*, гнилостная - *P. aeruginosa*, *Proteus spiralis* и другими грам-отрицательными бактериями, гангренозная - спорогенными и аспорогенными анаэробами. Возникает самостоятельно или как осложнение фурункула, карбункула, лимфаденита, ангины, пульпита и др. (от греческого *phlegmone* жар, воспаление). При неблагоприятном течении флегмоны (целлюлита) может наступить генерализация процесса с развитием сепсиса и смертельным исходом. Таким образом, «целлюлит», описанный ранее, не имеет ничего общего с целлюлитом, описанным здесь.

Дистрофические и атрофические заболевания БелЖТ.

Липоатрофии и липодистрофии. Речь идет о группе заболеваний, ведущим клиническим симптомом которых является атрофия подкожной жировой ткани. Кроме наследственной и приобретенной форм различают локализованные, ограниченные определенными ареалами, и прогредиентные системные липоатрофии. В последнем случае атрофия жировой ткани охватывает часть или всю поверхность тела (частичная и генерализованная липоатрофия). Клиническая картина дополняется спектром определенных, различающихся по распределению и степени выраженности, сопутствующих кожных проявлений, группирующихся в клинически диагностическую синдромоподобную комбинацию симптомов. Среди

пациентов преобладают дети и молодые женщины. При локализованных формах в качестве провоцирующих факторов рассматриваются инъекции глюкокортикоидов и инсулина, а иногда - травмы. В остальных случаях этиопатогенез, как и при системных липоатрофиях, практически неизвестен. В последнем случае кроме первичных генетических дефектов дискутируются нейроэндокринные и метаболические нарушения регуляции, а также иммунопатологические механизмы. Новейшие данные выдвинули в центр патогенетических причин пониженную аффинность инсулиновых рецепторов в системах различных клеток и тканей при сахарном диабете.

Липодистрофии часто протекают с воспалительной реакцией и образованием липогранулем. Примером таких липодистрофий является липогранулематоз при рецидивирующем нагнаивающемся панникулите (болезни Вебера-Крисчена). Липодистрофии - довольно частое явление у больных сахарным диабетом, применяющих инъекции инсулина. В этом случае липодистрофии чаще возникают в том случае, если инъекции производятся многократно в один и тот же участок кожного покрова (не меняется участок инъекции), используется охлажденный раствор инсулина, при проведении инъекции производится обильное протирание кожи спиртом, которому не дают испариться. Липодистрофии наблюдаются также в области стрий при эндокринных формах ожирения (при опухолях гипофиза, коры надпочечников с развитием синдрома Иценко-Кушинга). При этих заболеваниях на коже живота появляются **стрии** - полосы багрово-красного цвета, напоминающие мелкие рубчики. При микроскопическом исследовании стрий обнаруживаются распространенные деструктивные изменения жировой ткани в виде разрывов каркаса стромы, высвобождения жировых капель и их слияния с образованием жировых кист.

Локализованные липоатрофии возникают либо без ощутимых воспалительных реакций, либо следуют за воспалительными изменениями. Клинически наблюдаются отдельные или множественные круглые ямковидные ареалы, или кольцевидные или полукруглые, подобные на шнуровые бороздки, очаги на конечностях. Важным для прогностической оценки являются гистологические исследования. Пока имеются воспалительные инфильтраты, необходимо иметь в виду прогрессирование липоатрофического заболевания.

Системная парциальная или тотальная генерализованная липоатрофия (синдром Баррака-Симонса, синдром Холлендера-Симонса, прогрессивная липодистрофия, цефалоторакальная липодистрофия) - это очень редкое, поражающее почти исключительно женщин заболевание начинается чаще всего в детстве и характеризуется симметричной полной атрофией гиподермальной жировой ткани на верхней части туловища, руках и лице (**цефалоторакобраниальный тип**), в то время как в нижней части туловища может развиваться даже

прирост жировых подушек. Иногда протекает в комбинации с нарушениями менструального цикла, атеросклерозом, остеопорозом и лебильностью. Из-за отсутствия жирового слоя, осуществляющего тепловую защиту, пациенты легко мерзнут. Характерно существенное обезображивание лица вследствие проявления кахектических изменений.

Этиопатогенез заболевания неизвестен. Иногда ему предшествует эмоциональный или психический стресс или инфекционное заболевание. Обсуждается наличие дисцефальных нарушений, врожденного соединительнотканного заболевания и сахарного диабета. Часто выявляется С₃-типокомплементемия и мембранопротроферативный гломерулонефрит, который может на 5-20 лет опережать заболевание жировой ткани. Срок жизни, несмотря на тяжесть заболевания, не сокращается. Женщины, как правило, бесплодны.

Парциальный липодистрофический синдром (тип Дуннигана и тип Кёбберлинга) (син.: парциальная липодистрофия с отсутствием поражения лица). В отличие от синдрома Баррака – Симонса, при парциальной дистрофии типа Дуннигана и типа Кёбберлинга отсутствует дистрофия жировой ткани лица. При типе Дуннигана липодистрофия проявляется на теле и конечностях, а при типе Кёбберлинга – только на конечностях. Из-за контурирующей мускулатуры характерен псевдоатлетический вид. Факультативно ассоциированные симптомы – курчавые волосы на голове, внешний гипергениализм, акромегалоидный высокий рост, гирсутизм, гепатомегалия и черный акантоз, которые рассматриваются как индикаторы резистентности к инсулину. Так как до сих пор наблюдались только женские носители признаков, вероятнее всего имеет место X-хромосомно-доминантное наследование с летальным воздействием на мужские эмбрионы.

Генерализованная тотальная липоатрофия (син.: конгенитальная форма: тип Берардинелли-Зайпа, синдром Берардинелли-Зайпа, конгенитально-прогрессирующая липодистрофия, синдром генерализованной липодистрофии, липоатрофический сахарный диабет; приобретенная форма: тип Лоренса, синдром Лоренса). Речь идет о дисцефальном синдроме, характеризующемся генерализованной липоатрофией, различными аномалиями и инсулинорезистентным сахарным диабетом. Очень редкое заболевание, которое, вероятно, наследуется по аутосомно-рецессивному признаку. Часто выявляется кровное родство родителей. Предполагают генетическое нарушение в высвобождении гипоталамо-гипофизарных гормонов. **Конгенитальная форма** (буквально – обнаруживающаяся при рождении) проявляется либо уже при рождении, либо начинается в течение первых двух лет жизни. Приобретенная форма развивается у детей более старшего возраста и молодых людей, преимущественно

женского пола вследствие инфекционных заболеваний. Обе формы проявляются усиливающейся генерализованной атрофией жировой ткани гиподермы. Уже в детстве на отдельных участках кожного покрова, в частности, на шее, подмышечной и паховой областях, стопах развиваются зудящие, подобные на черный акантоз, пигментированные очаги. Часто имеют место общий гипертрихоз, курчавость волос на голове. Наблюдается акромегалоидный гигантизм, гепатоспленомегалия, гипертрофия скелетных мышц, клитора, артериальная гипертензия. Значительно сильнее выражены венозные (флебомегалия) сплетения. В дальнейшем развивается ювенильный инсулинорезистентный сахарный диабет с задержкой психического развития. На компьютерной томограмме иногда выявляется расширение желудочков мозга. Течение заболевания хроническое прогрессирующее.

Болезненный жировой синдром (син.: синдром болезненной липодемии голеней) - симметричная болезненная липоматозная отечность ног. Относительно редкое заболевание. Наследственные факторы неизвестны. Иногда отмечается повышение липидов в сыворотке крови. Предполагается наследственное нарушение обмена веществ, так как обнаруживается аномальный состав подкожного жира с относительным повышением ненасыщенных жирных кислот.

Опухоли подкожной белой жировой ткани. Среди опухолей белой жировой ткани встречаются как доброкачественные, так и злокачественные опухоли. К доброкачественным опухолям относятся липомы. Они чаще встречаются у женщин и имеют самые различные размеры и локализацию в жировой ткани гиподермы. Могут быть как единичными, так и множественными, часто располагаются симметрично. Макроскопически представляют собой узлы серовато-желтого цвета и на разрезе имеют вид жировой клетчатки, разделенной на дольки узкими соединительнотканными прослойками. В световом микроскопе имеют строение, похожее на зрелую жировую ткань: основной структурной единицей является монолокулярный адипоцит, хотя встречаются и мультилокулярные клетки, которые некоторые исследователи принимают за камбиальные. Составляющие липому жировые клетки имеют различную величину и форму - от мелких до гигантских, различны и размеры долек. В этом отличие липомы от нормальной жировой ткани. Могут наблюдаться вторичные дистрофические изменения (обызвествление, ослизнение). В зависимости от преобладания в липоме фиброза или ангиоматоза различают **фибролипомы** и **ангиолипомы**. В фибролипоме сочетание жировой и волокнистой соединительной тканей бывает различным. Жировая ткань имеет вид эмбриональной или зрелой липомы, а соединительная ткань представлена либо плотной, либо рыхлой соединительной тканью с участками гиалиноза. Часто фиброзная часть опухоли похожа на мягкую фиброму. Некоторые исследователи

выделяют также **фиброангиолипому**, в которой наряду с явлениями фиброза развит сосудистый компонент (Рис. 6.31). Различают несколько морфологических вариантов липом: обычная, веретеночлесточная, плеоморфная (смешанная опухоль), хондронидная и др., однако клинически все они протекают одинаково доброкачественно. Кроме того, выделяют внутримышечную липому, липобластому и липоматоз.

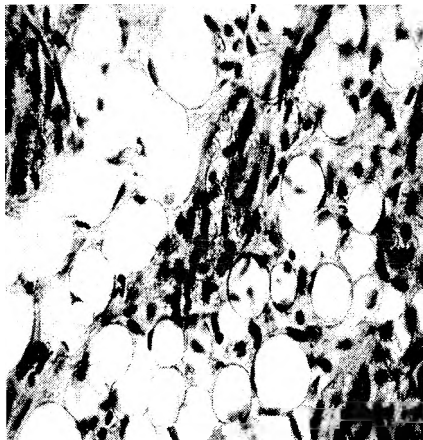


Рис. 6.31. Фиброангио-липома. Гематоксилин-эозин. Х120.

Липома мало чем отличается от узловатых гипертрофий белой жировой ткани. Различают одиночные и множественные липомы (липоматоз, например, липоматоз Деркума). Опухоль состоит из крупных однокапельных адипоцитов. Клетки разделены соединительнотканнми прослойками, формируя дольки.

Внутримышечная

липoма локализуется в толще скелетных мышц. Она

отличается медленным инвазивным ростом, и вследствие этого - отсутствием четких границ. Крупная опухоль вызывает атрофию окружающей ее мышцы. После удаления внутримышечная липома может рецидивировать. **Липобластома**, образованная созревающими жировыми клетками, встречается в основном у детей, как правило, в первые годы жизни. **Диффузным липоматозом** называются очаги разрастания жировой ткани, не имеющие чётких границ.

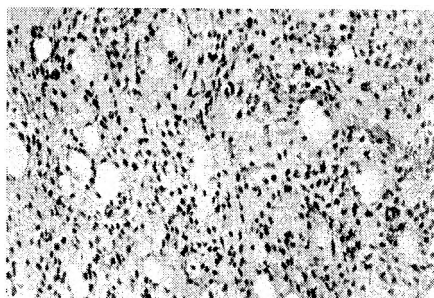
Множественные липомы обозначаются термином «липоматоз». В ряде случаев причиной диффузного липоматоза является повышение концентрации в организме глюкокортикоидов (стероидный липоматоз). При локализации поражения в параректальной или в паравезикальной ткани могут возникнуть толстокишечная непроходимость или задержка мочи. Наиболее известными липоматозами являются липоматоз Деркума и липоматоз Маделунга.

Липоматоз Деркума характеризуется наличием болезненных липом, преимущественно на конечностях. При липоматозе Маделунга липомы локализуются в области шеи, иногда охватывают её кольцом, вызывая сдавление сосудов, нервов, дыхательных путей и глотки.

Кроме того, выделяют узловатые, множественные липомы и кольцевидную липому шеи Маделунга. Течение липом

доброкачественное. Они исключительно редко подвергаются озлокачествлению.

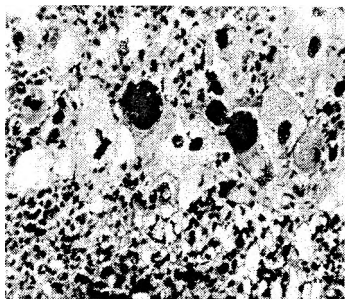
Эмбриональная липома (син. эмбриональная, миксоидная липосаркома, миксома, липобластома). Как считают, эта опухоль развивается из незрелой жировой ткани. Несмотря на одно из названий, ни по клиническому течению, ни по морфологической картине опухоли не является истинной саркомой, хотя и склонна к многократному рецидивирующему течению. В подкожной соединительной ткани возникает достаточно редко, и при этом может иметь различную локализацию, но чаще образуется в межмышечной жировой ткани. Гистологически опухоль в разных участках как бы повторяет те или иные стадии эмбриональной жировой ткани. Менее дифференцированные участки представлены ослизненной безволоконистой основой, в которой располагаются клетки, похожие на мезенхимные, и капиллярные почки. Только единичные из этих клеток содержат мелкие капли жира. В других участках, которые более типичны, наряду с клетками, напоминающими мезенхимные, имеются



незрелые жировые клетки. Наконец, в третьих участках опухоль имеет более дифференцированное строение и напоминает липому (Рис. 6.32).

Рис. 6.32. Эмбриональная липома. Гематоксилин-эозин. x120.

Липоцитарная саркома (полиморфноклеточная липосаркома, липобластическая саркома, плеоморфная саркома). Опухоль имеет различную локализацию, быстрый рост, часто рецидивирует, склонна к метастазированию, преимущественно в легкие и печень. Микроскопически опухоль характеризуется резким атипизмом адипоцитов, которые имеют большие размеры и крупные гиперхромные,



часто уродливой формы ядра (Рис. 6.33). Встречаются дву- и многоядерные адипоциты. В цитоплазме клеток выявляются крупные жировые вакуоли.

Рис. 6. 33. Липосаркома. Гематоксилин-эозин. X 220. Микроскопическое строение опухоли свидетельствует о

выраженной клеточной анаплазии: наряду с атипичными адипоцитами с расположенными периферически ядрами имеется большое количество полиморфных анапластических клеток, поэтому часто называют истинные липосаркомы полиморфноклеточными саркомами

Кроме крупных, встречаются мелкие адипоциты с ячеистой цитоплазмой, в которой, однако, не обнаруживается жир. Считают, что эти адипоциты являются быстроразмножающимися клетками, не успевающими накапливать жир. Они содержат гликоген, накопление которого в адипоцитах при нормальном гистогенезе предшествует появлению жировых включений. Эти мелкие адипоциты могут либо формировать скопления, либо лежат беспорядочно между крупными клетками. Злокачественность липосарком тем выше, чем больше содержание в них мелких адипоцитов. За счет них и происходит в основном рост опухоли. Встречается высокодифференцированная липосаркома (атипичная липоматозная опухоль), не метастазирующая, но нередко рецидивирующая после удаления. Эта опухоль отнесена в группу **локально агрессивных новообразований** жировой ткани.

Морфофункциональная характеристика белой жировой ткани при голодании. При лечебном или вынужденном голодании масса БелЖТ уменьшается. Это связано с потерей белыми адипоцитами жировых включений в результате активации липолиза. В результате клетки существенно уменьшаются в размерах. Однако их общее количество остается на прежнем уровне. При потере адипоцитом жировых включений последние вначале распадаются на несколько крупных, затем все более мелких капелек, которые в конечном итоге исчезают. Адипоциты из сферических или полигональных превращаются в отростчатые или веретеновидные и становятся похожими на фибробласты (**фибробластоподобные клетки**). Крупные адипоциты быстрее теряют липиды, чем мелкие. При недостаточном питании используется резервный жир, при распаде которого выделяется энергия и высвобождается большое количество воды. В этом случае жировые капли в цитоплазме клеток распадаются на мелкие капельки, которые окружаются митохондриями. Последние при помощи оксидазы жирных кислот расщепляют жир, а сами жировые клетки, потерявшие много жира, принимают первоначальные размеры и форму. Однако при возобновлении нормального питания белые адипоциты претерпевают противоположную эволюцию и вновь становятся нормальными адипоцитами. Этим объясняется быстрое восстановление повышенной массы тела после отмены лечебной диеты или голодания.

Исчезновение жира при голодании происходит неравномерно в разных участках белой жировой ткани. Наиболее быстро она исчезает в гиподерме, области брыжейки и ретроперитонеально. Вместе с тем,

имеются области, в которых БелЖТ не подвержена указанным изменениям даже при длительном голодании. Такими участками являются ладони, подошвы, ретроорбитальные области. Указанное обстоятельство весьма важно для сохранения опорной и пластической функций указанной ткани.

Следует отметить то обстоятельство, что при значительном уменьшении массы БелЖТ у женщин, например, при усиленной физической нагрузке (изнуряющие спортивные занятия, занятия балетом, другой тяжелой физической работой), а также при голодании могут наступить нарушения менструального цикла и бесплодие, обусловленные изменениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Кроме того, при уменьшении объема жировой ткани снижается или теряется ее эндокринная функция, в частности, производство эстрогенов. Как полагают, это отражает важное эволюционно-биологическое приспособление, т.к. организм, лишенный нормальных запасов питательных веществ, неспособен создавать полноценное потомство.

Кахексия (от греч. *kakos* — плохой, *hexis* — состояние) развивается: 1) при полном длительном голодании или **мальабсорбции** (алиментарная кахексия, экзогенная кахексия); 2) при нервной анорексии; 3) при злокачественных опухолях («раковая кахексия»); 4) при атрофии и некрозе ткани гипоталамуса и гипофиза (гипоталамо-гипофизарная кахексия, или болезнь Симмондса—Шиена); 5) при хронических инфекциях (например, туберкулёзе или длительно протекающих гнойных процессах); 6) при ожоговой болезни («ожоговое истощение»); 7) при аутоиммунных заболеваниях; 8) при общей хронической застойной гиперемии, а также 9) при нарушении метаболизма ряда гормонов (тяжёлая хроническая надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм, гипергликемия, гиперсоматостатинемия). «Раневое истощение» является вариантом кахексии при хронической гнойной инфекции («гнойно-резорбтивная лихорадка»). Ведущее значение в развитии эндогенных форм кахексии, кроме гипоталамо-гипофизарной, придаётся **ФНО-α** (кахектину), основным продуцентом которого являются макрофаги. Гипоталамо-гипофизарная кахексия обусловлена повреждением центра голода, вследствие чего перестает вырабатываться основной **триггер** пищевого поведения нейропептид **Y**. «Раковая кахексия» отличается более сложным патогенезом. Помимо характерного внешнего вида, для кахексии типичны вторичный липофусциноз (бурая атрофия миокарда и печени), а также концентрация в тканях липохромов (сохранившаяся жировая ткань приобретает вследствие этого буроватую окраску). Жировая ткань, особенно гиподермы, отсутствует. Кожа сухая и дряблая. Внутренние органы уменьшены. На определённой стадии

истощения развиваются **марантические** (кахектические) отеки вследствие снижения онкотического давления в сосудах.

Синдром гиперпродукции липотропина (гипермускулярная липодистрофия, липоатрофический диабет, синдром генерализованной липодистрофии) - заболевание, при котором существенно возрастает синтез и секреция аденогипофизом липотропных гормонов. Синдром встречается главным образом у женщин и проявляется в большинстве случаев в возрасте до 40 лет. Периферическая и висцеральная жировая ткань у больных практически отсутствуют, сохраняется только жировая клетчатка на ладонях и подошвах, в ретроорбитальной, эпидуральной или параартикулярных областях, а при приобретенных формах - на лице. Тем не менее, у некоторых больных отмечается избыточное отложение подкожного жира в области лица и шеи. Для синдрома гиперпродукции липотропина характерны выраженная гиперлипидемия и гипергликемия на фоне значительной гиперинсулинемии, однако сахарный диабет при этом редко осложняется кетоацидозом. Гиперлипидемия приводит к развитию тяжёлого стеатоза печени, прогрессирующего в цирроз, а также атеросклероза. Различают наследственный (аутосомно-рецессивный тип наследования) и приобретённый варианты болезни. Ранее предполагалось, что при данном заболевании происходит увеличение продукции аденогипофизом соматотропного гормона, вследствие чего развивается гипертрофия скелетных мышц, внутренних органов и в ряде случаев возобновляется рост в зрелом возрасте, однако это мнение не подтвердилось. Мышечная гипертрофия и висцеромегалия обусловлены выраженной персистирующей эндогенной гиперинсулинемией. Естественная продолжительность жизни больных составляет 35—50 лет. Прогноз во многом зависит от времени манифестации заболевания: наиболее неблагоприятно протекает синдром, развившийся в периоде полового созревания. Основными причинами смерти являются цирроз печени и атеросклеротические поражения сосудов (инфаркт миокарда, ишемический инсульт).

Регенераторные свойства белой жировой ткани.

Физиологическая регенерация жировой ткани зависит от возраста индивидуума. У детей и подростков возможна регенерация на клеточном уровне за счет малодифференцированных клеток. У взрослых людей как полагают, стволовые клетки в БелЖТ исчезают. Вместе с тем, исследования последних лет показывают, что в жировой ткани взрослого человека имеются стволовые CD-34⁺-клетки, за счет которых могут образовываться новые адипоциты. После голодания (вынужденного или лечебного) регенерация БелЖТ происходит за счет адипоцитов, которые, теряя во время голодания жир, превращаются в фибробластоподобные клетки. При возвращении к нормальному

пищевому режиму эти клетки быстро накапливают жир и превращаются в типичные адипоциты.

Посттравматическая регенерация БелЖТ у людей изучена в основном при липосакции. При этом получены неоднозначные результаты. В одних исследованиях (E. Swanson) на большом материале (более, чем 300 пациентов) показано, что жировая ткань в подвергнутых липосакции зонах не регенерирует. Однако методы оценки объема жировой ткани при этом были не совсем адекватными. В других исследованиях подчеркивается, что в зонах липосакции образуется соединительная ткань, иногда рубцовая, а жировых клеток остается мало. Однако при избыточном питании может происходить увеличение объема жировой ткани в других, не подвергнутых липосакции участках кожного покрова. И, наконец, имеются данные, что объем жировой ткани может быстро возвращаться к исходному даже без изменения режима питания.

ГЛАВА 7. БУРАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Бурая жировая ткань (БурЖТ). Бурая жировая ткань выполняет очень важную функцию — она осуществляет **несократительный термогенез** — теплообразование, не связанное с мышечной активностью, т. е. продуцирование тепла в результате увеличения скорости обмена веществ и, следовательно, увеличения потребления кислорода организмом. Эти функциональные особенности данной ткани определяют, как далее будет показано, ее морфологические особенности.

Бурая жировая ткань открыта в 1551 году швейцарским ученым Конрадом Гесснером (рис. 7.1). Личность К. Гесснера настолько выдающаяся, что заслуживает хотя бы небольшого освещения. Он был ученым-энциклопедистом, одним из первых попытавшимся систематизировать накопленные к тому времени сведения о животных и растениях. Научные интересы К. Гесснера были чрезвычайно широки и касались филологии, фармакологии, медицины, минералогии, зоологии, ботаники, библиографии. Ему принадлежит одна из первых попыток классификации растений (*Enchiridion historiae plantarum*, 1541).

Рис. 7.1. Конрад Гесснер (1516–1565).



Он разделил растительное царство, основываясь на признаках цветка и семени: определил класс, порядок, род и вид, наметив тем самым принципы бинарной номенклатуры. Кроме того, К. Гесснер является одним из основоположников ботанической иллюстрации, сделав сотни рисунков растений и животных. Ученый впервые описал все 130

языков, существовавших в Европе его времени, а своей книгой "Всеобщая библиотека" (1545–1555) заложил основы библиографии (Cannon B., Nedergaard J., 2008).

К. Гесснер обозначил обнаруженную им в межлопаточной области бурую жировую ткань как "ни жир, ни плоть (мышцы)". В 1600 году Г. Вельши, описывая БурЖТ сурка, предположил, что эта ткань, хорошо развитая у животных, впадающих в спячку, может иметь большое значение для медицины. В последующем в течение длительного времени БурЖТ рассматривалась как «гибернирующая железа», необходимая для перехода животных в состояние спячки и поддержания их жизнедеятельности на низком уровне во время спячки. В принципе уже

в то время ученые высказывали правильные предположения о значении БурЖТ в жизни животных.

До начала XIX века бурую жировую ткань расценивали как часть тимуса. Действительно, макроскопически (но не микроскопически) оба структурных объекта похожи по строению. Позже, к концу XIX века, ее стали считать измененной формой жировой ткани с эндокринными свойствами. И только в середине XX века стало понятно, что это центральная ткань, обеспечивающая несократительный термогенез (часть механизма терморегуляции). В отличие от белых адипоцитов, имеющих одну крупную жировую каплю, в адипоцитах бурой ткани имеется несколько небольших жировых капель и множество митохондрий, содержащих железо в **цитохромах** и обуславливающих бурый цвет ткани.

Распределение БурЖТ у животных и человека. По собственным данным, бурая жировая ткань у белой крысы формирует плотные тельца овоидной формы размером от 2-3 см в длину до мелких пластиночек длиной около 5 мм (Рис. 7.2). На основании собственных данных предложена следующая классификация топографии бурой жировой ткани.

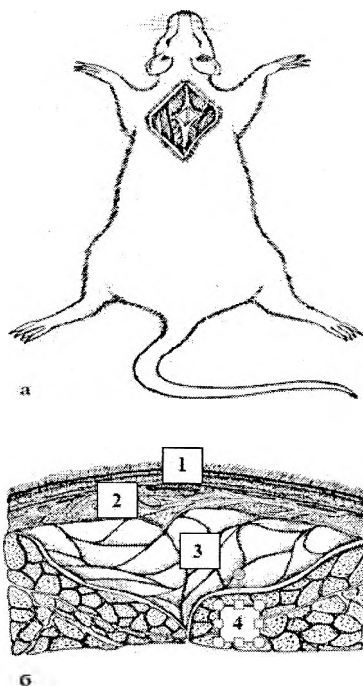


Рис. 7.2. Схема расположения межлопаточных тел бурой жировой ткани у белой крысы.

а – общий вид; б – поперечное сечение: 1 – кожа; 2 – гиподерма кожи с БелЖТ; 3 – БурЖТ; 4 – скелетная мышечная ткань

I. Постоянные образования:

1. Парные межлопаточные тела.
2. Шейные межмышечные тела.
3. Внутригрудные субплевральные пластинки.
4. Легочная субплевральная пластинка.

II. Факультативные образования:

5. Пластинчатые тела непостоянной локализации

Тела I типа (межлопаточные) - парные образования треугольной

формы. Основанием они сращены с подкожной фасцией, вершиной направлены к позвоночнику, где и соединяются между собой. В место соединения этих тел входит сосудисто-нервный пучок, берущий начало в позвоночном канале. Кровоснабжение тел обильное (Рис. 7.3). Между латеральными поверхностями тел и поверхностями наружных мышц спины находится постоянная парная слизистая сумка, которая прилежит к жировым телам, не окружая их. Сами тела имеют дольчатое строение и рыхлую консистенцию.

Шейные межмышечные тела парные, имеют вытянутую в длину форму, напоминающую гороховый стручок, лежат параллельно позвоночнику. Эти тела заключены в слизистую сумку. Ее париетальный листок покрывает мышцы, окружающие тела со всех сторон. Сосудисто-нервный пучок лежит в брыжейковидной складке, которая соединяет задний конец тела с наружным листком сумки. Указанная складка отличается постоянством локализации. Внутригрудные субплевральные пластинки представляют собой тонкие удлинённые слабо разделённые на дольки тельца. Вдоль грудной аорты лежат три тельца: два по бокам и одно с вентральной стороны.

Непарную и полунепарную вены практически на всем их протяжении "одевают" неразделённые на дольки уплощенные тела. Тела III типа кровоснабжаются веточками крупных сосудов, с которыми находятся в тесной анатомической связи. Артериальное кровоснабжение тел, окружающих непарную и полунепарные вены, осуществляется веточками межреберных артерий.

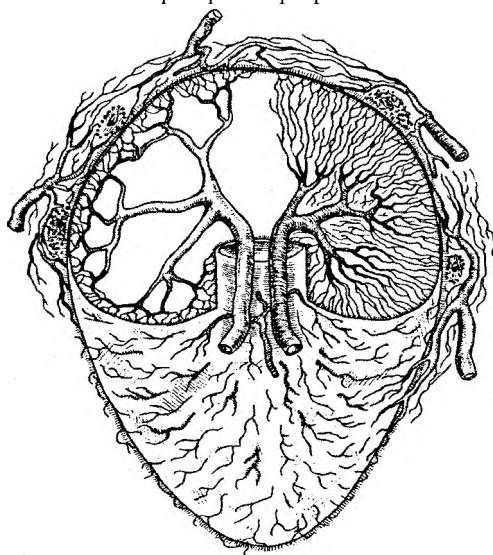


Рис. 7.3. Схема кровоснабжения межлопаточной БурЖТ крысы

В отношении наличия бурой жировой ткани в легких в специальной литературе имеются единичные сведения, указывающие на присутствие ее в области корня легкого. Поэтому для уточнения этих данных было проведено окрашивание срезов легкого, выполненных на уровне ворот в двух взаимно перпендикулярных

плоскостях, суданом черным В и суданом IY.

Нами установлено, что БурЖТ действительно присутствует в области хилуса, располагаясь непосредственно под висцеральной плеврой в виде небольших скоплений. Далее она распространяется по медиастинальной поверхности легкого, также располагаясь субплеврально, при этом количество ее прогрессивно убывает. Указания на подобную картину распределения бурой жировой ткани в легких в доступной литературе отсутствуют. В строме легкого БурЖТ с достоверностью не обнаружена (поскольку имели место единичные и непостоянные факты окраски стромы легкого суданом, вопрос требует дальнейшего изучения). Установленный факт распределения бурой жировой ткани в легких позволяет предположить, что на определенном этапе эмбрионального развития, когда легкое не функционирует, оно со всех сторон окружено бурой жировой тканью. В процессе роста органа происходит постепенное перераспределение этой ткани таким образом, что она сохраняется только в описанных выше областях.

Непостоянные тельца бурой жировой ткани широко варьируют как по форме, так и по размерам. Чаще всего это мелкие тельца (не более 0,5 см) в форме чечевицы, лежащие под синовией межмышечных сумок. Они, как правило, кровоснабжаются небольшим сосудистым пучком, происходящим из межмышечной жировой клетчатки. В межмышечных сумках пояса передних конечностей нередко наблюдается слияние таких телец в одно общее, занимающее значительную поверхность.

Наиболее постоянными по форме и локализации являются межлопаточные и шейные межмышечные скопления бурой жировой ткани. Эти образования либо граничат со слизистыми сумками, составляя при этом одну из их стенок, либо (второй тип) не спаяны с окружающими их тканями.

У зародыша человека бурая жировая ткань появляется на пятом месяце беременности. Бурая жировая ткань в отличие от белой жировой ткани, имеющей практически повсеместное распространение, расположена в организме в виде участков лишь в отдельных областях организма. Название «бурая жировая ткань» возникло не случайно, поскольку островки этой ткани видны невооруженным глазом в виде телец, цвет которых колеблется от светло-кофейного до темно-шоколадного или буровато-красноватого, тогда как белая жировая ткань имеет цвет от белого до желтоватого. Такой цвет БурЖТ объясняется наличием в цитоплазме большого количества митохондрий, содержащих фермент **цитохромоксидазу** с железом в качестве кофермента, и обильным кровоснабжением. БурЖТ составляет в среднем около 5% массы тела новорожденных, расположена подкожно, между лопатками, в виде небольших отложений вокруг мышц и кровеносных сосудов шеи, в щеках (комочки Биша), а также в большом количестве - в подмышечных впадинах (Рис. 7.4, 7.5). Более глубокие отложения

находятся в переднем средостении, вдоль позвоночника, вокруг почек, надпочечников, аорты. По сравнению с белой жировой тканью, васкуляризация бурой в 4–6 раз больше. Она очень хорошо иннервирована. На бурых адипоцитах находится большое количество норадреналиновых рецепторов, а также симпатические норадренергические нервные окончания.

В организме младенцев бурая жировая ткань часто встречается в смешанном с белой жировой тканью виде. Для новорожденных бурая жировая ткань имеет очень большое значение, так как помогает избежать гипотермии, которая является частой причиной смерти недоношенных новорождённых. Из-за бурой жировой ткани младенцы менее восприимчивы к холоду, чем взрослые.

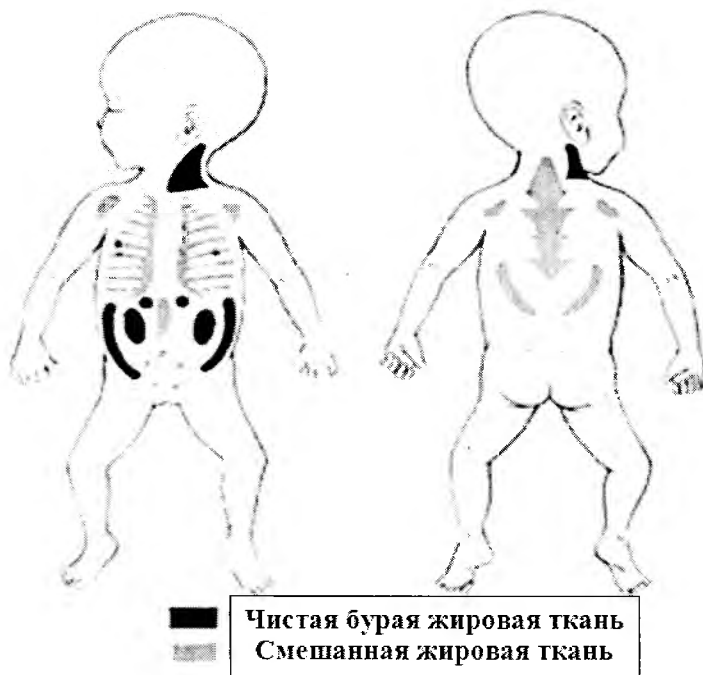


Рис. 7.4. Распределение бурой жировой ткани у новорожденного. (L. Junqueira, J. Carneiro)

Если ранее считалось, что у человека со временем митохондрии бурых жировых клеток исчезают, и клетки по функциям и строению становятся похожими на клетки белой жировой ткани, и БурЖТ практически полностью исчезает, то теперь выяснилось, что БурЖТ имеется также и у взрослых людей, и расположена там же, где и у новорожденных, но в меньших количествах. Выяснилось также, что активна бурая жировая ткань не постоянно, а только при низкой температуре окружающей среды. При повышении этой температуры она перестаёт активно функционировать.

Таким образом, БурЖТ имеется и у взрослых. Она находится примерно там же, где и у младенцев: между лопатками и вдоль позвоночника, а также в области сердца и вокруг шеи (Рис. 7.6, 7.7). Факт наличия БурЖТ у взрослых людей был установлен в 2009-2010 годах, когда сразу несколько коллективов исследователей с помощью методов иммуногистохимии, позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии тщательно изучили организм человека и убедительно доказали наличие этой ткани. По частоте встречаемости в организме одна клетка бурого жира (бурый адипоцит) приходится на 100-200 белых адипоцитов. Кроме того, показано, что мужчины и женщины отличаются друг от друга не только по доле жировой ткани в организме и ее распределению, но и по качественному составу жировых клеток. Оказалось, что количество клеток бурого жира и их насыщенность митохондриями у женщин в 5 раз выше, чем у мужчин, что, обуславливает повышенный метаболизм бурой жировой ткани в женском организме.

Несколько слов о сути указанных выше экспериментов. Для обнаружения активной бурой жировой ткани с помощью специальной аппаратуры Ваутер ван Маркен Лихтенбелт и его сотрудники вводили 24 молодым людям определенную дозу радиоактивной глюкозы. Затем участников исследования поместили в комнату, в которой температура не превышала 16°C. Специальное сканирование выявило под кожей шеи, груди и живота у 23 человек активные точки, соответствующие захваченной меченой глюкозе. Это свидетельствовало о том, что в этих точках присутствует бурая жировая ткань, которая активно функционирует, согревая исследуемых в холодном помещении. Когда же ученые обследовали участников эксперимента при комнатной температуре, то не нашли никаких следов бурой жировой ткани (Рис. 40). Это не значит, что ткань исчезла, просто она перестала активно функционировать.

Развитие бурой жировой ткани. У человека образование бурой жировой ткани начинается на 20-й неделе внутриутробного развития (т.е. на 5-м месяце, т.е. несколько позже, чем закладывается БелЖТ). К моменту рождения она составляет приблизительно 5% от массы тела.

Ранее считалось, что развитие БурЖТ происходит аналогично таковому у БелЖТ, т.е. источником ее образования является мезенхима. Однако ученые из Гарвардской медицинской школы показали, что у эмбриона клетки бурого жира развиваются не из мезенхимных клеток, а из миобластов миотомов сомитов. Установлен ген, который переключает развитие этих клеток, определяя их превращение в клетки бурой жировой ткани. Этот ген обозначается аббревиатурой *mif5* и кодирует белок с аналогичным обозначением. Данный белок является главным регулятором образования и скелетной, и бурой жировой ткани. Ученым удалось получить миобласты кожи мыши, переключить их с помощью этого гена и снова трансплантировать. После этого позитронно-эмиссионная томография показала, что у мыши появились участки, где трансплантаты превратились в островки бурой жировой ткани. Кроме того, специфичным для БурЖТ является наличие гена *BUG*, который кодирует белки, контролирующие эмбриональный гистогенез БурЖТ на стадии преадипоцита (до появления экспрессии гена разобщающего белка UCP - **термогенина**).

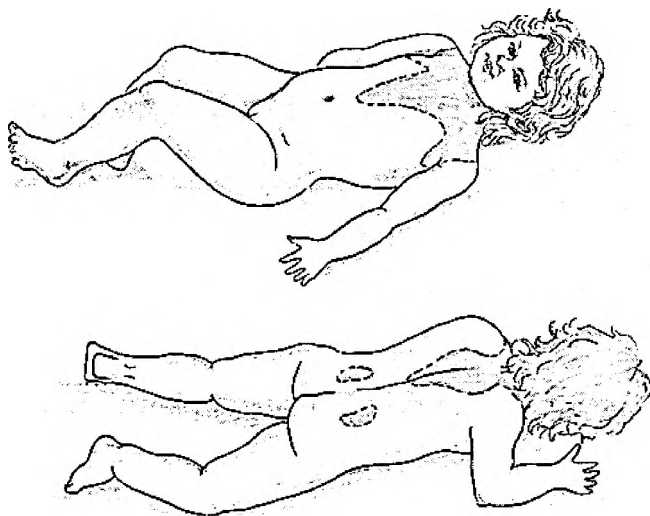


Рис. 7.5. Распределение БурЖТ у ребенка первых лет жизни



Рис. 7.6. Черным цветом показана БурЖТ: слева - в холодном, справа - в теплом помещении

Распределение БурЖТ у взрослого человека схематично показано также на рисунке 7.7.

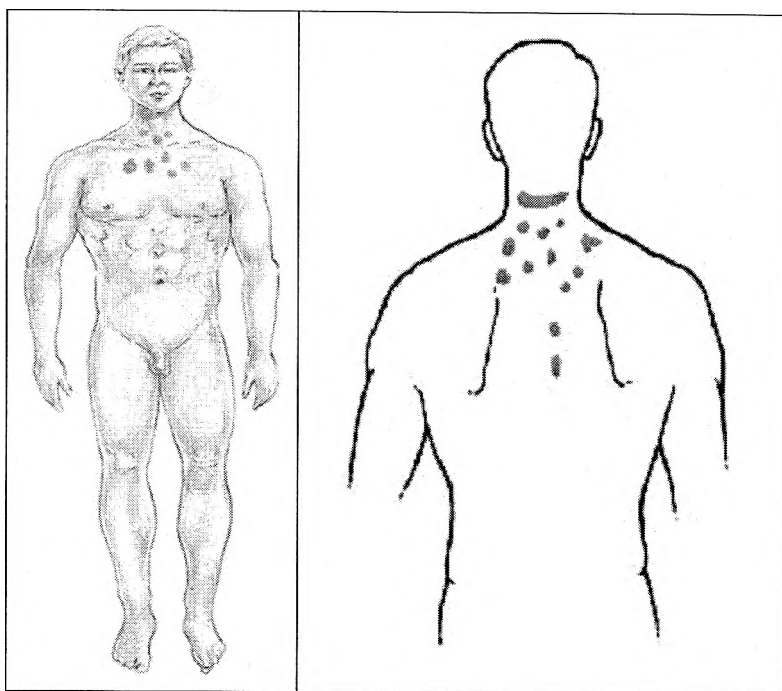


Рис. 7.7. Распределение бурой жировой ткани у взрослого человека. Слева – вид спереди, справа – вид сзади

Таким образом, в настоящее время считается, что бурые адипоциты образуются из мезодермальной mif5^+ -стволовой клетки, т.е. генетически сходны с миобластиками и с их производными - симпластами скелетной мышечной ткани. Однако установлено, что под влиянием гормона скелетной мышечной ткани **ирисина** в бурые адипоциты могут превращаться белые жировые клетки через стадию бежевого адипоцита (Рис. 7.8).

Исследователи из Университета Содружества Виргинии (США) сообщают, что им удалось найти белок, который отвечает за образование клеток бурой жировой ткани. Этим белком оказался фермент Tук2 из семейства тирозиновых протеинкиназ. Во-первых, как пишут исследователи, этот фермент участвует в созревании бурых жировых клеток. Во-вторых, у мышей и людей с избыточным весом уровень этого белка наполовину меньше, чем у здоровых индивидуумов. Если у мышей не синтезировался Tук2, у них разрасталась белая жировая ткань, и они быстро набирали вес. Если же синтез белка активировался, то масса животных возвращалась к прежнему уровню. Включить синтез Tук2 можно было с помощью транскрипционного фактора Stat3, который известен тем, что управляет генами, отвечающими за дифференцировку клеток.

Таким образом, развитие бурой жировой ткани отличается от такового у белой жировой ткани. Для БурЖТ существуют две возможности развития: из миотомов сомитов в эмбриональном периоде и из белой жировой ткани в постнатальном онтогенезе. Те же две возможности имеются и у белой жировой ткани, которая, однако, в эмбриогенезе развивается из мезенхимы, а в постнатальном периоде может развиваться за счет превращения в нее бурой жировой ткани.

Развитие БурЖТ в филогенезе. Бурая жировая ткань в филогенетическом древе животных впервые встречается у млекопитающих. У птиц поиски БурЖТ не увенчались успехом. Первыми млекопитающими животными, у которых была описана бурая жировая ткань, явились животные, впадающие в зимнюю спячку (**гибернанты**). Для них, во-первых, абсолютно необходимым является поддержание жизнеобеспечения во время гибернации, во-вторых, точно так же необходимо и обеспечение выхода из спячки. Обе эти функции и обеспечивает БурЖТ. В связи с этим у гибернантов данная ткань имеет наибольшее развитие. К гибернантам относятся сурки, барсуки, суслики, летучие мыши и некоторые другие млекопитающие. БурЖТ обнаруживается также у животных, которые не впадают в спячку, однако здесь имеются некоторые особенности.

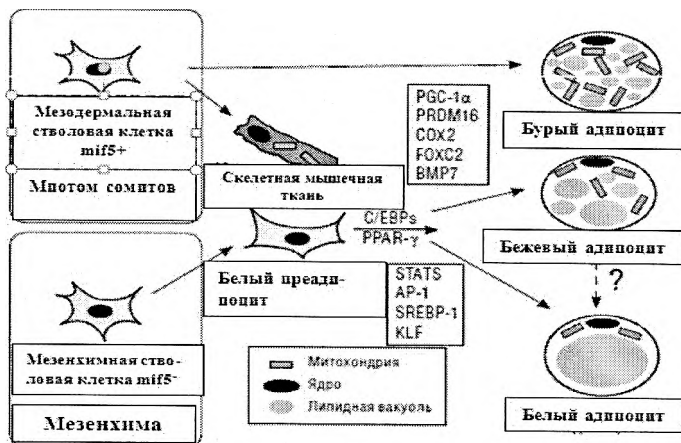


Рис. 7.8 Дифференцировка адипоцитов (по D.Tews, M.Wabitsch)

Бурые и белые адипоциты происходят от разных клеток-предшественников. Бурые - от $miSF$ -позитивных клеток миотомов сомитов, тогда как белые адипоциты - от периваскулярных клеток, которые, в свою очередь, развиваются из мезенхимы. В дополнение к этому белые адипоциты могут претерпевать трансдифференцировку в промежуточную между белыми и бурыми форму - так называемые бежевые адипоциты.

$Myf5$ - миогенный фактор 5; C/EBP - энхансер-связывающий белок; $PPAR-\gamma$ - пероксисомальный рецептор активации пролиферации γ ; $PGC-1\alpha$ - $PPAR$ -у-коактиватор 1 α ; $PRDM16$ - белок 16 с доменом типа "цинковый палец"; $COX2$ - циклооксигеназа 2; $STAT5$ - сигнал трансдукции и активатор транскрипции;

$AP-1$ - активированный белок 1; $SREBP-1$ - регуляторный белок, связывающий стерол; KLF - Kuppel подобный фактор; $BMP7$ - морфогенетический костный протеин

У насекомоядных, небольших грызунов, хищников и жвачных животных эта ткань обнаруживается, причем в первую очередь у тех животных, которые живут в холодных регионах. Например, у мелких грызунов, проживающих в этих условиях, бурЖТ обнаруживается повсеместно. У хищных животных (кошек и собак) эта ткань встречается на ранних этапах онтогенеза. К сожалению, о наличии этой ткани в более поздние периоды жизни данные в литературе отсутствуют. У свиней, северных оленей, кроликов и овец бурЖТ сохраняется только в течение 1-2 месяцев, а затем трансформируется в белЖТ, а у крупного рогатого скота бурая жировая ткань исчезает сразу после рождения. Наконец, у человека эта ткань наиболее развита у новорожденных детей, ее количество несколько уменьшается в течение первых лет жизни. В настоящее время доказано наличие этой ткани и у взрослого человека. бурЖТ обнаружена также у обезьян.

Функции бурой жировой ткани. 1. Терморегуляционная функция. БурЖТ активно участвует в несократительном термогенезе. Эта функция особенно важна у новорожденных детей, у которых терморегуляция недостаточна; у зимоспящих животных эта ткань обеспечивает выделение большого количества тепла, которое обеспечивает сохранение жизни при зимней спячке и быстрый подъем температуры тела при пробуждении от нее. По данным Ю.И. Афанасьева и Е.Д. Колодезниковой (1995), межлопаточная БурЖТ, как наиболее развитая, играет роль центрального органа термогенеза, тогда как все остальные ее скопления, широко распространенные по ходу основных сосудистых магистралей и в других регионах, относятся к периферической системе термогенеза. Всего лишь 80-100 г бурых жировых клеток обеспечивают половину максимальной мощности выработки тепла человеческим организмом, или 20% от суточного объема расходуемой энергии человека весом в 70 кг. Бурый жир оказался одним из основных потребителей глюкозы в организме наряду с мозгом и мышцами.

2. Депо жира. По этой функции БурЖТ существенно уступает БелЖТ. При этом жировые включения подвергаются гораздо более быстрому обороту, чем в БелЖТ.

3. В последнее время высказано предположение, что БурЖТ выступает в качестве эндокринной железы, контролирующей лихорадочное состояние. Однако пока не установлен гормон, с помощью которого обеспечивается эта функция.

1. В ходе недавнего проведенного исследования ученые Диабетического Центра Джослина обнаружили, что бурая жировая ткань (БурЖТ) может повышать толерантность к глюкозе, усиливать чувствительность к инсулину, снижать вес тела и усиливать метаболизм. Поэтому БурЖТ вызывает значительный интерес у ученых и фармацевтических компаний, изучающих способы использования ее в качестве средства для лечения ожирения и сахарного диабета.

Строение БурЖТ. Функциональная морфология бурых адипоцитов. При обзорном микроскопическом исследовании срезов межлопаточной БЖТ нами установлено, что она состоит из долек в основном треугольной формы, разделенных тончайшими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, которая слабо окрашивается гематоксилином-эозином и пикрофуксином. Вокруг крупных сосудов, входящих в дольку, количество междольковой соединительной ткани несколько большее. Прослойки рыхлой соединительной ткани содержат тонкие ретикулярные волокна и скудное по объему основное вещество. Несмотря на такое кажущееся мизерное количество стромы, ее суммарный объем в БурЖТ по подсчетам составляет от 10 до 30%. В прослойках соединительной ткани

содержится большое количество гемокапилляров, гораздо большее, чем в белой жировой ткани (Рис. 7.9).

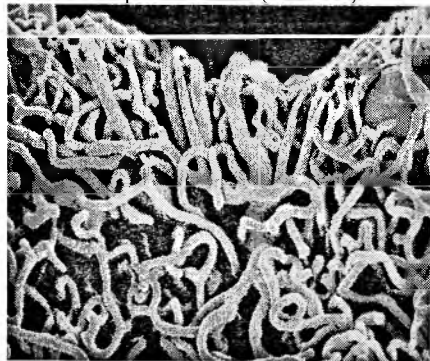


Рис. 7.9. Бурая жировая ткань густо оплетена капиллярами: сжигаемые жиры таким образом отдают тепло в кровь (по S. Cinti)

По данным Ю.И. Афанасьева и Е.Д. Колодезниковой (1995), в междольковой соединительной ткани встречаются небольшие ганглии, лимфатические узелки, а также симпатические нервные

волокна, которые заканчиваются синапсами на бурых адипоцитах. При этом нервные окончания не только плотно прилежат к адипоциту, но и инвагинируют в него.

У многих млекопитающих и у детей БурЖТ всегда содержит лимфоциты, а также очаги кроветворения, количество которых резко увеличивается при беременности, адаптации к холоду, при патологии и действии других экстремальных факторов. При этом отмечается тесный контакт лимфоцитов с бурыми адипоцитами. Эти факты, а также то, что в период зимней спячки отмечается максимальный лейкоцитоз, наводят на мысль о тесной взаимосвязи БурЖТ с иммунной системой.

Основой долек БурЖТ являются бурые адипоциты. Практически каждый адипоцит контактирует с кровеносным капилляром, часто с несколькими. Это связано с тем, что у БурЖТ значительно выше потребность в кислороде.

Среди бурых адипоцитов в разном количестве обнаруживаются белые адипоциты (Рис. 7.10).

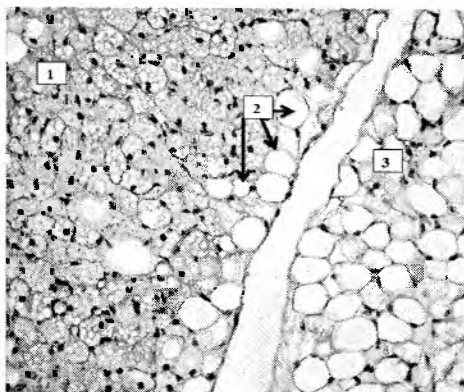


Рис. 7.10. Строение бурой и белой жировой ткани. Обращает на себя внимание тесная структурная связь двух тканей: 1 – бурая жировая ткань; 2 – белые адипоциты в бурой жировой ткани; 3 – белая жировая ткань

Функциональная морфология бурых адипоцитов. Бурые адипоциты по сравнению с белыми имеют меньшие размеры и

многоугольную форму (Рис. 7.11). Ядра в клетках расположены в центре, округлые. В цитоплазме содержатся множественные жировые капли, которые, однако, в силу небольшой величины занимают относительно небольшой объем цитоплазмы. Жир в бурых адипоцитах, как и в белых жировых клетках, находится в жидкой фазе. С точки зрения размеров адипоцитов и жировых капель в них дольки БурЖТ построены неоднородно. Это проявляется в том, что по направлению изнутри дольки к ее периферии жир становится более жидким, а адипоциты имеют тенденцию к унилокулярности. Предполагается, что именно в периферических отделах наблюдается трансформация бурых адипоцитов в белые и наоборот. Это видно и на рисунке 44. В адипоцитах, расположенных возле крупных сосудов, объем жировых капель меньше, чем в адипоцитах другой локализации.

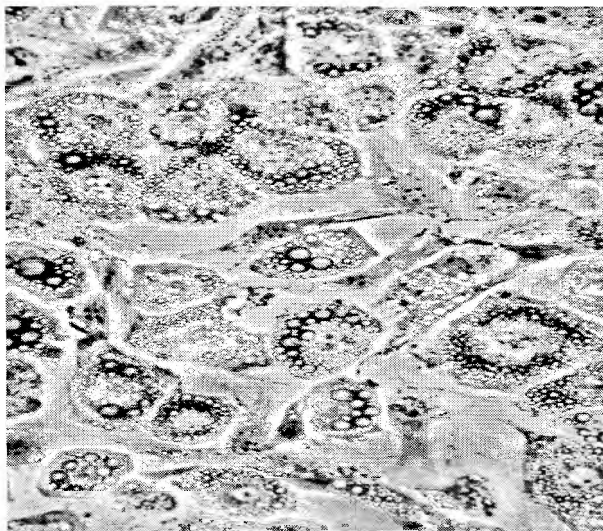


Рис. 7.11. Бурая жировая ткань
Окраска суданом III. x400

Запасание
липидов в
бурых
адипоцитах
происходит
следующим
образом. Во-
первых, их
источником их
являются
липиды,
всасывающиеся
в тонкой кишке.
Они поступают

в виде хиломикронов в кровь, а с кровью – в бурую жировую ткань, где липаза гидролизует эти липиды до жирных кислот, которые затем вновь превращаются в триацилглицеролы и запасаются в виде жировых капель в бурых адипоцитах. Помимо этого, бурые адипоциты способны сами синтезировать жирные кислоты. Инсулин замедляет мобилизацию жира из адипоцитов. Если жир необходимо мобилизовать, то липаза гидролизует триацилглицеролы из жировых капелек. В результате расщепления образуются жирные кислоты, которые метаболизируются с образованием свободной энергии.

При электронной микроскопии в бурых адипоцитах выявляются умеренно развитые ЭПС и комплекс Гольджи. Многочисленные

митохондрии имеют сильно развитые кристы и сосредоточены вокруг липидных капель. Митохондрии бурых адипоцитов достаточно крупные (более 0,5 мкм). Кристы распространяются почти на всю ширину среза митохондрии и максимально плотно сжаты в поперечном направлении. Это ведет к значительно большей, чем в митохондриях белых адипоцитов, площади внутренней мембраны.

На внутренней поверхности крист ограничено количество оксисом (грибовидных частиц), представляющих собой АТФ-синтетазный комплекс. Находящиеся в клетках железосодержащие окислительные ферменты **цитохромы** придают им бурый цвет. Митохондрии бурых адипоцитов в отличие от митохондрий белых адипоцитов имеют меньшее количество оксисом (грибовидных частиц, содержащих АТФ-синтетазный комплекс, что обеспечивает образование меньшего количества АТФ. Кроме того, в митохондриях в их внутренней мембране, как уже указывалось ранее, находится трансмембранный белок **термогенин**, UCP-1 (аббревиатура от англ. uncoupling protein – разобщающий белок), в результате действия которого отменяется сопряжение окислительного фосфорилирования и дыхания, и энергия не аккумулируется в виде АТФ, а рассеивается в виде тепла. Скопления термогенина формируют так называемые элементарные частицы, которые отсутствуют в митохондриях белых адипоцитов. Как полагают, механизм действия UCP-1 заключается в том, что он создает управляемый протонный канал, через который протоны водорода идут по электрохимическому градиенту в матрикс митохондрии, минуя АТФ-синтазу во внутренней мембране митохондрий. Это приводит к срыву электрохимического протонного градиента (утечка протонов), который необходим для синтеза АТФ в митохондриях. В результате происходит рассогласование окислительного фосфорилирования и дыхания, и энергия не накапливается в виде АТФ, а рассеивается по организму, согревая его.

Структура митохондрий бурых адипоцитов изменяется при стимулирующих воздействиях. В них пропорционально возрастанию количества жировых капель возрастает площадь внутренней мембраны.

Ю.И. Афанасьев и Е.Д. Колодезникова (1995) указывают, что цитологическая характеристика БурЖТ новорожденных и взрослых отличается большим разнообразием размеров и тинкториальных признаков, что связано прежде всего с размером и количеством липидных включений, а также митохондрий. В связи с этим авторы выделили 7 типов бурых адипоцитов (Рис. 7.12).

I тип – малодифференцированные зернистые адипоциты, чаще встречающийся у новорожденных. Клетки неправильной формы, в среднем 10x11 мкм у грызунов, а у человека крупнее – 14x15 мкм. Ядро округлое, крупное (до 6 мкм в диаметре) с равномерным распределением глыбок хроматина и крупным ядрышком. Цитоплазма

зернистая или с одиночными липидными включениями («темные» клетки).

II тип – юный зернисто-мультилокулярный бурый адипоцит. Чаще встречаются у молодых индивидуумов. Клетки этого типа несколько удлинены, размер их у животных составляет 12×15 мкм, у человека – 16×19 мкм. Всю цитоплазму заполняют липидные включения почти одинакового размера. Между ними просматривается зернистая цитоплазма, зернистость обусловлена скоплениями митохондрий. Ядро клеток крупное, округлое, реже неправильной формы, находится в центре клетки. Глыбки хроматина равномерно распределены по нуклеоплазме. В ядре обнаруживаются 1-2 крупных ядрышка («темные» клетки).

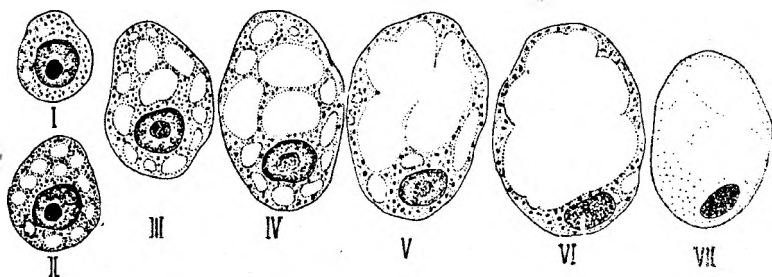


Рис. 7.12. Типы бурых адипоцитов: I – малодифференцированный зернистый; II – юный зернисто-мультилокулярный; III – зрелый мультилокулярный зернистый; IV – зрелый мультилокулярный; V – локулярный; VI – монолокулярный; VII – дистрофически измененный адипоцит

III тип – зрелый мультилокулярный зернистый бурый адипоцит. Чаще встречается у взрослых. Клетки этого типа у животных имеют размеры $12 \times 15 \times 19$ мкм, у человека – $18-20$ мкм. Большую часть цитоплазмы занимают липидные включения одинакового размера, но могут встречаться и иного типа – крупные, больше основных в 1,5-2 раза. Цитоплазма между липидными включениями имеет крупнозернистый вид. Ядро несколько смещено на периферию клетки, со скоплениями гетерохроматина под кариоплазмой. Имеется крупное ядрышко. Переходная форма от «темных клеток» к «светлым» клеткам.

IV тип – зрелый мультилокулярный бурый адипоцит. Чаще встречается у взрослых животных и людей. Клетки этого типа имеют различную конфигурацию и размеры 17×23 мкм у животных и $20-24$ мкм – у человека. Большую часть цитоплазмы занимают крупные липидные включения, хотя встречаются и мелкие капли. Ядро смещено на периферию, имеет несколько вытянутую форму, с просветленной

кариоплазмой (переходная форма от «темных» клеток к «светлым» клеткам.

V тип – локулярный тип. Локулярный бурый адипоцит, чаще встречается в летний период и при беременности. Клетки этого типа у животных несколько вытянутой формы и имеют размеры от 18-20 мкм в ширину до 25-29 мкм в длину. У человека эти клетки имеют более овальную форму, но крупнее – от 23-24 мкм в ширину до 29-35 мкм в длину. Цитоплазма клеток заполнена крупными, плотно прилегающими друг к другу липидными включениями. Зернистость цитоплазмы выражена незначительно. Ядро смещено к периферии и имеет овальные, иногда деформированные очертания. Эти клетки являются своеобразным депо энергетического материала.

VI тип – монолокулярный бурый адипоцит, чаще встречающийся у животных при адаптации к жаре и при заболеваниях. Клетки имеют крупные размеры (как у клеток V типа), но цитоплазма занята одной-двумя крупными липидными каплями. Цитоплазматический ободок клеток этого типа шире, чем у клеток БелЖТ. Ядро клетки резко уплощено и смещено на периферию, иногда пикнотизировано. («светлая» клетка).

VII тип – дистрофически измененный бурый адипоцит. Эти клетки резко варьируют по конфигурации и диаметру. Цитоплазма клеток окрашена бледно либо интенсивно, но гомогенна, не имеет зернистости, липидных включений мало. Ядра этих клеток находятся в различных состояниях: отмечается пикноз, кариолизис, кариорексис. Среди бурых адипоцитов часто встречаются лимфоциты.

При изучении бурых адипоцитов в сканирующем электронном микроскопе (Рис. 7.13) их поверхность имеет выраженную бугристость, в отличие от белых адипоцитов, поверхность которых в основном гладкая. Каждый бурый адипоцит покрыт снаружи войлокоподобной структурой, которая разрушается при обработке коллагеназой. Очевидно, эта структура представляет собой слабо развитую базальную мембрану.

БурЖТ имеет ряд функциональных особенностей (см. также ниже различия между БелЖТ и БурЖТ). Скорость кровотока в ней на 1 г ткани равна 7-20 мл/мин, тогда как в белой жировой ткани - всего лишь 0,3 мл/мин. В отличие от белой жировой ткани в БурЖТ активность липопротеинлипазы стимулируется норадреналином и не изменяется под влиянием инсулина. Если в белой жировой ткани липолиз связан с высвобождением большого количества жирных кислот, то в БурЖТ свободные жирные кислоты утилизируются в самом буром адипоците. Клетки БурЖТ содержат значительно меньше гликогена и в 8 раз больше белков, чем белые липоциты (Афанасьев Ю.И., Колодезникова Е.Д., 1995).

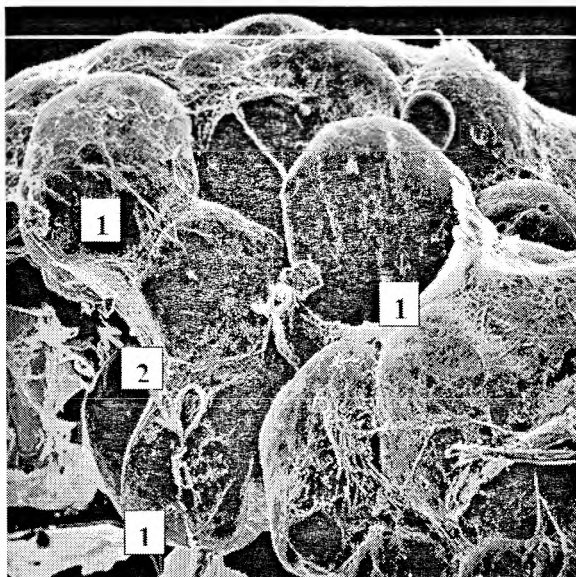


Рис. 7.13. Бурая жировая ткань в сканирующем электронном микроскопе (по S. Gschmeissner)

1 — бурые адипоциты; 2 — межклеточное вещество

Роль БурЖТ в зимней спячке и ее перестройки при этом. Для того, чтобы понять значение бурой жировой ткани у человека, необходимо рассмотреть ее роль и изменения структуры и функции при зимней спячке животных.

БурЖТ, осуществляя несократительный термогенез, является главным источником энергии у зимоспящих животных, а также у новорожденных детей, у которых еще слабо развиты нейроэндокринные механизмы терморегуляции. Некоторые исследователи называют БурЖТ «железой зимней спячки». Эта ткань хорошо развита у всех зимоспящих животных: бурого медведя, хомяков, сурков, ежей, летучих мышей и др. У всех этих животных количество БурЖТ резко увеличивается перед впадением в зимнюю спячку. В то же время к концу этой спячки объем ткани существенно уменьшается. Снижаются запасы БурЖТ и в период размножения, а к началу лета бурый жир почти полностью исчезает. На месте его остаются в основном соединительнотканые тяжи и резко сморщенные, гипотрофичные адипоциты, в которых исчезают жировые вакуоли. Так, у ежа к концу ноября общая масса БурЖТ составляет 3,8%, к концу спячки снижаясь до 1,2%. Одновременно размеры бурых адипоцитов осенью крупные, а к завершению спячки уменьшаются в 2 раза.

При пробуждении от спячки температура БурЖТ становится выше на 3°C, чем температура всех органов грудной полости, в том числе и

сердца. При этом температура органов задней половины тела повышается позже, чем передней половины. Это связано с тем, что БурЖТ локализуется преимущественно в передней части тела, где расположены жизненно важные органы. Спустя 18 мин после начала пробуждения температура бурого жира может достигать 10 ° С. Если находящиеся в условиях зимней спячки животных перенести перед пробуждением в теплое помещение, то температура БурЖТ у них не повышается.

После искусственной гипотермии, вызванной у хомяков и крыс, установлено, что у хомяков теплопродукция в БурЖТ и температура тела быстро нарастают, тогда как у крыс температура тела повышается очень медленно. Это может свидетельствовать о том, что у хомяков, впадающих в зимнюю спячку, выработалось эволюционное приспособление, обусловленное хорошим развитием БурЖТ и ее функционированием, что отсутствует у не впадающих в зимнюю спячку крыс.

Установлены существенные различия в химических свойствах жира БурЖТ у животных, впадающих в зимнюю спячку и у животных, не впадающих в нее. В жире зимоспящих животных, который имеет более низкую температуру плавления, содержится более высокое содержание ненасыщенных жирных кислот, чем в жире незимоспящих животных.

Проведенные на протяжении времени с января по июнь исследования бурой жировой ткани у сусликов (Е.Д. Колодезникова, 1995) показали, что в январе межлопаточная БурЖТ резко увеличена в размерах, выходя за пределы межлопаточной области и определяясь в виде жилета, покрывающего всю грудную клетку. Кроме того, БурЖТ покрывает перикард, а также обнаруживается в средостении и по ходу крупных сосудов. Сверху она покрыта слоем БелЖТ. В последующие сроки зимней спячки дольки бурой жировой ткани содержат все описанные выше типы клеток, контуры которых и липидные включения в них имеют отчетливые границы. Ядра большинства клеток крупные, с несколькими ядрышками. В периферических отделах долек определяются скопления клеток VII типа. В последующем в долях нарастает количество этих клеток, иногда до 10% от всех клеток. Часть из них полностью разрушается, что может свидетельствовать о голокриновой секреции. В местах скопления этих клеток образуются светлые полости. Вокруг многих клеток БурЖТ отмечается расширение кровеносных капилляров.

В мае БурЖТ, видимая невооруженным глазом, сохраняется только в межлопаточной области, в средостении, около надпочечников и по ходу крупных сосудов. Цвет ее становится светлее, чем зимой. Дольки состоят из клеток I-III типов. Появляются признаки регенерации БурЖТ, выражающиеся в увеличении количества клеток I типа, уменьшением

количества дегенеративно измененных клеток и исчезновением светлых полостей.

Летом БурЖТ находится в спокойном состоянии. Ее дольки состоят из клеток III и IV типов. Клетки уменьшаются в размерах. Уменьшается кровоснабжение ткани.

Бурая жировая ткань при охлаждении организма. Реакция БурЖТ животных на действие холода характеризуется стадийностью. Выделяют 3 периода этой реакции. 1. Острый период охлаждения разворачивается на протяжении 1-2 суток. 2. Переходный период. Длится от 3 до 15 суток. 3. Период устойчивой адаптации составляет до 90 суток.

Первый период характеризуется гомостазом, точечными кровоизлияниями и дистрофическими изменениями адипоцитов, уменьшением количества и размером липидных включений. Масса ткани по сравнению с контролем снижается. В адипоцитах повышается активность ряда ферментов: липазы, сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, неспецифических эстераз, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и других. Уменьшается количество нейтральных жиров, резко возрастает количество свободных жирных кислот и рибонуклеопротеинов. Митохондрии набухают, кристы часто разрушаются. В окружающей соединительной ткани происходит дегрануляция тучных клеток и резко уменьшается число лимфоцитов.

Во второй период масса БурЖТ также снижена. Появляются значительные очаги кровоизлияний и некрозов. Снижается активность сукцинатдегидрогеназы, но повышается активность лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Увеличиваются в размерах митохондрии. Наружная мембрана их местами повреждается. Через 7 суток от начала охлаждения масса БурЖТ начинает восстанавливаться, а через 15 суток она увеличивается в 2 раза. В клетках восстанавливается количество нейтральных жиров, уменьшается количество свободных жирных кислот. Активность липолитических ферментов и неспецифических эстераз в адипоцитах резко снижается. К 7-м суткам восстанавливается ультраструктура митохондрий. Окисление субстратов происходит в основном за счет пентозофосфатного цикла и гликолиза.

Третий период характеризуется гипертрофией адипоцитов, постепенным исчезновением деструктивных процессов, повышением всех окислительных процессов, гипертрофией митохондрий и появлением в них плотных осмиофильных телец, интенсивным образованием жирных кислот и активацией липолитических ферментов, что указывает на усиление теплопродукции в БурЖТ. При длительном охлаждении в адипоцитах происходит накопление липидных включений, существенно гипертрофируются митохондрии. Возрастает

масса межлопаточной жировой ткани. Температура кожи в межлопаточной области повышается на 1-1,5°C.

Регуляция функций бурой жировой ткани. Функция бурой жировой ткани регулируется гормонами щитовидной железы. Бурые адипоциты в больших количествах экспрессируют рецепторы тиреоидных гормонов. В них имеется также активность фермента дейодиназы, которая преобразует тироксин (Т4) в более мощный трийодтиронин (Т3). Т3 способствует митохондриальному биогенезу в бурых адипоцитах, индуцирует экспрессию термогенина и, таким образом, повышает активность бурых адипоцитов. Экспрессия и активность дейодиназы опосредуются цАМФ. Активировать дейодиназу способны также желчные кислоты через связанные с G-белками рецепторы на поверхности плазмолеммы бурых адипоцитов.

В недавних исследованиях было установлено, что превращение клеток-предшественников бурых адипоцитов, находящихся в развивающейся поперечнополосатой мышечной ткани, регулирует **морфогенетический белок кости МБК7**.

Функции БурЖТ находится под жестким контролем центральной нервной системы. Ее деятельность регулируется различными ядрами гипоталамуса, который координирует сигналы об изменениях температуры и приема пищи. Решающую роль в гипоталамической регуляции симпатической нервной системы и термогенеза бурой жировой ткани играют цАМФ-активируемые протеинкиназы.

Раньше считалось, что активация бурого жира находится исключительно под контролем нервной системы. В ответ на действие холода мозг стимулирует выброс норадреналина, вследствие чего триацилглицеролы в белой жировой ткани начинают распадаться с образованием жирных кислот. Последние и окисляются в бурой жировой ткани. Но оказалось, этот процесс контролируется не только мозгом, но и макрофагами. Эти клетки, входящие в состав жировой ткани, способны управлять «жировым отоплением» не хуже мозга. При действии холода макрофаги белой и бурой жировых тканей секретируют катехоламины, активируют гены, отвечающие за сжигание жирных кислот в бурой ткани и за расщепление жиров до жирных кислот - в белой. Таким образом, иммунная система млекопитающих вносит свой вклад в терморегуляцию. Участие иммунитета в процессах метаболизма не является приобретением млекопитающих: у насекомых орган, называемый жировым телом, служит запасником жира, выполняет многие функции, свойственные печени высших животных, а также осуществляет иммунную защиту. У млекопитающих в ходе эволюции иммунитет и метаболизм оказались разведенными, и свойство макрофагов регулировать терморегуляцию - это, скорее всего, приобретение, доставшееся от низших животных.

Патология БурЖТ. Этот вопрос в литературе освещен значительно слабее, чем патология белой жировой ткани, что, скорее всего, связано с ограниченностью распространения бурой жировой ткани по сравнению с белой и, соответственно, более редкой поражаемостью патологическими процессами. Вместе с тем, как указывают Ю.И. Афанасьев и Е.Д. Колодезникова, бурая жировая ткань подвержена различным заболеваниям, однако дальнейшее раскрытие этого утверждения в монографии отсутствует. Авторы лишь отмечают, что у домовых мышей в БурЖТ обнаружены стафилококки и токсоплазмы, а при бешенстве, полиомиелите, японском и североамериканском энцефалитах в ней обнаружены соответствующие вирусы.

Гиберномы. Из заболеваний БЖТ наиболее подробно описаны опухоли (гиберномы). Они могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Доброкачественные гиберномы встречаются редко. Они чаще локализируются на спине в межлопаточной области, их описывали также в области молочной железы, лопаточной области, области шеи, боковой поверхности грудной клетки. Встречаются гиберномы также и на нижних конечностях, главным образом на бедре и в подколенной области.

Микроскопически доброкачественная гибернама имеет дольчатое строение. Дольки представлены полиморфными компактно расположенными округлыми, овальными или полигональными, с резко очерченными границами клетками (Рис. 7.14, 7.15). Клетки содержат богатые хроматином ядра и имеют мелкозернистую или пенистую цитоплазму. Встречаются очень крупные (до 160 мкм), иногда многоядерные клетки, цитоплазма которых базофильная либо содержит большое количество мелких капель жира, часто сливающихся в крупные капли ("тутовые клетки"). В опухоли наблюдаются обширные очаги некроза, и нередко в таких участках крупные капли жира лежат свободно между клетками. Строма опухоли представлена узкими соединительнотканнми прослойками с тонкостенными сосудами.

Злокачественные гиберномы встречаются чрезвычайно редко. Их течение быстрое, прогноз неблагоприятный. Опухоль представлена полиморфными, компактно лежащими полигональными клетками с гиперхромными ядрами (Рис. 7.16). Встречается множество митотически делящихся клеток. Патогномоничным является наличие гигантских клеток-монстров с вакуолизированной цитоплазмой.

Регенераторные свойства бурой жировой ткани. Имеющиеся исследования посвящены регенерации адипоцитов БурЖТ после их гибели при охлаждении организма животных и при полном удалении этой ткани в отдельных зонах ее локализации. Установлено, что регенерация происходит как на клеточном, так и на внутриклеточном уровне. При этом делятся, как полагают, молодые

адипоциты и, возможно, стволовые клетки. Внутриклеточная регенерация приводит к гипертрофии адипоцитов.

При экстирпации (полное удаление) межлопаточной БурЖТ у опытных животных (крысы в возрасте 18-25 сут) через 7-8 сут наблюдалось существенное увеличение объема и массы аксиллярной (подмышечной) и полостной БурЖТ. Регенерация межлопаточной бурой жировой ткани не происходила. У ложнооперированных животных изменений со стороны этой ткани подмышечной и полостной локализации не наблюдалось. Исследования на половозрелых животных не обнаружены.

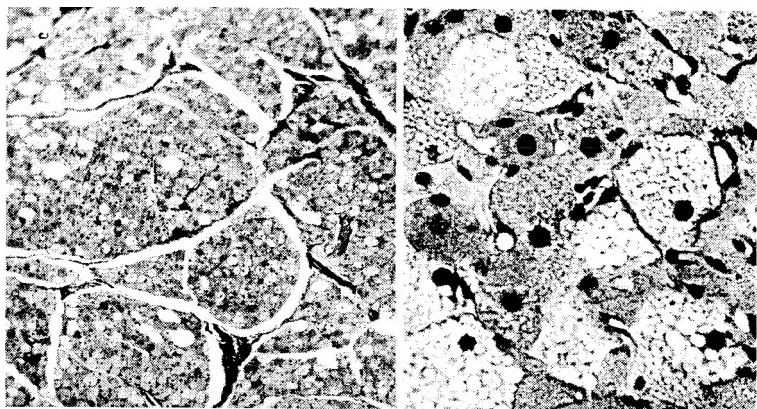


Рис. 7.14. Доброкачественная гибринома. Гематоксилин-эозин. x100 (а), x200 (б).

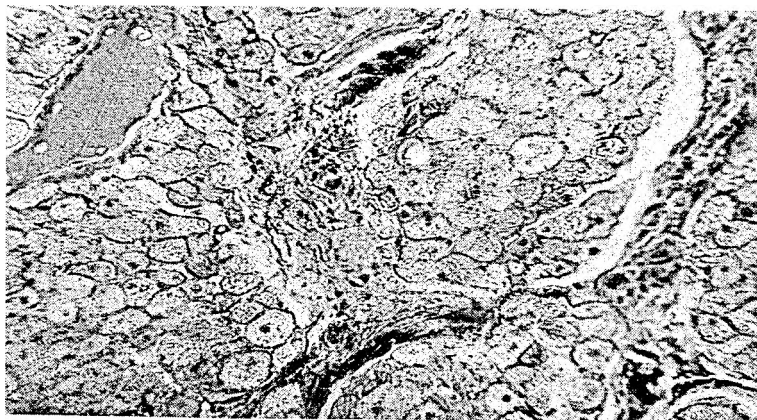


Рис. 7.15 Доброкачественная гибринома. Гематоксилин-эозин. x160.

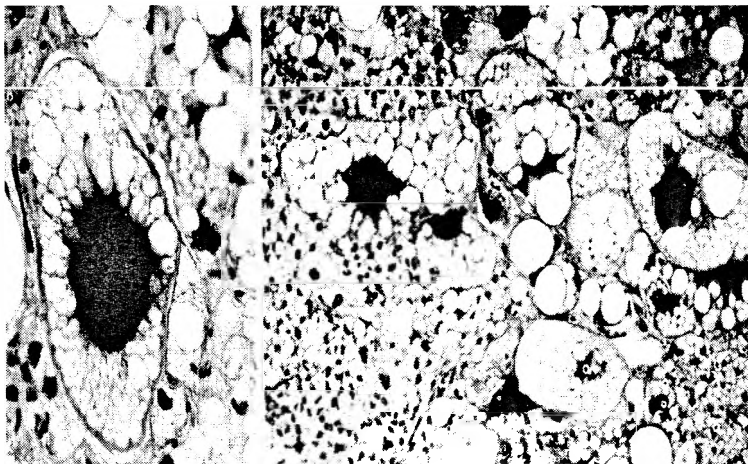


Рис. 7.16. Злокачественная гибернома. Гематоксилин-эозин. $\times 180$.

Трансплантация бурой жировой ткани.

Обратив внимание на тот факт, что у худощавых, не склонных к полноте людей содержание бурой жировой ткани в организме выше, чем у людей, склонных к ожирению, специалисты из центра по изучению диабета Джослин (Бостон, США) произвели животным (крысы) пересадку бурой жировой ткани. Ученые взяли бурую жировую ткань у грызунов с нормальной массой тела и трансплантировали ее животным, у которых в результате интенсивного питания возникло ожирение и вырос уровень глюкозы в крови. После пересадки мышей перевели на нормальную диету. В результате через 8 - 12 недель после операции вес крыс снизился, а в крови стабилизировался уровень сахара. В контрольной группе, где мышам трансплантировали плацебо, этот эффект отсутствовал.

ГЛАВА 8. РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ БЕЛОЙ И БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНЯМИ.

Между двумя видами жировой ткани существуют существенные отличия.

1. Разные источники развития. Белая жировая ткань в эмбриогенезе развивается из спланхотомной и дерматомной мезенхимы. Источником ее развития в постнатальном периоде (у детей) являются малодифференцированные фибробласты. При голодании и потере веса белые адипоциты превращаются в фибробластоподобные клетки, а при восстановлении веса претерпевают обратную эволюцию, возвращаясь в состояние белого адипоцита. Бурая жировая ткань развивается из миотомов сомитов. Под действием продуктов соответствующих генов и растворимых цитокинов миобласты превращаются в бурые адипоциты. При действии на организм физических нагрузок и холода популяция бурых адипоцитов пополняется за счет белых адипоцитов.

2. *Различная топография.* БелЖТ распределена диффузно практически по всему организму, образуя скопления разной величины в типичных местах (гиподерма, сальник, брыжейка и др.). Отсутствует БелЖТ только в веках, мошонке, половом члене и наружном ухе, за исключением мочки. БурЖТ в отличие от БелЖТ распределена не диффузно, а только в нескольких строго определенных местах (межлопаточная область, область шеи, в подмышечных впадинах и т.д., см. подробную информацию в соответствующем разделе). В зависимости от недостаточного или избыточного питания степень выраженности БелЖТ сильно колеблется, тогда как содержание БурЖТ изменяется в незначительной степени. На распределение и плотность БелЖТ влияют половая принадлежность (половые гормоны в значительной степени ответственны за распределение жира) и возраст.

3. *Встречаемость у животных в филогенезе.* Белая жировая ткань обнаруживается у животных нескольких классов, тогда как БурЖТ, предположительно, обнаруживается только у млекопитающих. Имеются единичные работы, показывающие, что БурЖТ имеется и у птиц, однако наличие этой ткани у них ставится под сомнение или отрицается.

4. *Различные функции.* БелЖТ представляет собой главные энергетические запасы организма человека и животных, которые могут сохраняться в течение длительного времени. Ее задача заключается в снабжении энергетическими субстратами в виде жирных кислот другие органы. Эта ткань является также участницей поддержания теплового гомеостаза, обладая хорошими термоизолирующими свойствами. Она выполняет функцию теплопродукции, поскольку часть энергии, образованной в результате окисления энергоемких жиров, рассеивается в виде тепла. Регуляторная функция БелЖТ заключается в регуляции миелоидного кроветворения в красном костном мозге. Эта функция

связана с тем, что данная ткань входит в состав стромы костного мозга, а строма его, как известно, участвует в регуляции кроветворения. Кроме того, БелЖТ выполняет важные эндокринные функции и ряд других функций, изложенных в соответствующем разделе.

Функцией БурЖТ является генерация энергии в виде теплоты для поддержания температурного гомеостаза, не запасая ее в форме АТФ. Этот процесс называется несократительным термогенезом. Бурная жировая ткань является основной структурой **несократительного термогенеза** (напомним, что в отличие от несократительного **сократительный термогенез** – это образование тепла при сокращении скелетных мышц). Второстепенной функцией БурЖТ является депонирование жира. Возможно, что этот орган является регулятором лихорадки как важной защитной реакции. Липолиз в БелЖТ происходит за счет высвобождения их адипоцитов большого количества свободных жирных кислот, тогда как в БурЖТ свободные жирные кислоты утилизируются в самих адипоцитах. Известно также, что БурЖТ повышает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину.

5. Различная степень васкуляризации и иннервации. Плотность сосудистого русла объем циркуляции в бурой жировой ткани значительно выше, чем в БелЖТ, и каждый адипоцит может контактировать с несколькими гемокапиллярами. Оба вида жировой ткани иннервируются симпатической нервной системой. Однако БурЖТ содержит большее число адренергических нервных волокон, которые формируют более значительное, чем в БелЖТ, число нервных окончаний. Эти окончания тесно взаимодействуют как с гемокапиллярами, так и с бурыми адипоцитами, иногда даже инвагинируя их плазмолемму.

6. Различия в общем плане строения. Дольки в БелЖТ разделены более толстыми, чем в БурЖТ, прослойками рыхлой соединительной ткани. В БурЖТ эти прослойки очень тонкие. Каждый белый адипоцит окружен базальной мембраной, тогда как бурые адипоциты в БурЖТ вместо базальной мембраны имеют войлокоподобную сеть, которую рассматривают как рудимент базальной мембраны. Клетки в БурЖТ лежат очень плотно друг к другу, почти как в эпителиях, образуя богато кровоснабжаемые участки – дольки, которые выявляются лучше, чем в БелЖТ. Тем самым БурЖТ напоминает эндокринную железу.

7. Различия в размерах адипоцитов. Размеры бурых адипоцитов как минимум в два раза меньше, чем размеры белых адипоцитов. Диаметр первых равен в среднем 60 мкм, тогда как вторых составляет от 120 до 1000 мкм.

8. Различная форма клеток и их ядер. Белые адипоциты имеют перстневидную форму, тогда как бурые – полигональную. Ядро белого адипоцита уплощено, находится на периферии клетки и содержит умеренно конденсированный хроматин. В то же время ядро бурого

адипоцита находится в центре и имеет округлую форму. Содержание гетерохроматина также умеренное.

9. *Различия в содержании и распределении липидов - триацилглицеролов (триглицеридов).* В белых адипоцитах содержание триацилглицеролов достигает 85% от влажной массы белой жировой ткани, тогда как в бурых адипоцитах - примерно около 40%. В белых адипоцитах жир распределяется в виде одной крупной капли, занимающей около 95% объема клетки. Эти адипоциты называются **однокапельными (монолокулярными)**. В то же время бурые адипоциты называются **мультилокулярными**, поскольку содержат много мелких жировых капель. Однако этот признак не является универсальным, поскольку между двумя типами адипоцитов имеются переходные формы, и ряд исследователей выделяет третий, промежуточный вид жировой ткани – **бежевые клетки**. Кроме того, в типичной бурой жировой ткани встречаются клетки с различным содержанием капель жира – от единичных до многочисленных, а в термонеutralных условиях клетки БурЖТ могут быть преимущественно монолокулярными. В то же время при голодании или адаптации к холоду белые адипоциты, когда количество в них жира уменьшается, из монолокулярных могут превращаться в мультилокулярные. И, наоборот, при ожирении у животных большинство бурых адипоцитов становится монолокулярными.

10. *Различия в химическом составе.* Установлено, что БурЖТ содержит 45% липидов, 13% сухого остатка и 42% воды. Из общего числа липидов 78% составляют триацилглицеролы, являющиеся главным источником теплопродукции, 5% - моно- и диацилглицеролы, 3% - эфиры стерина и углеводов, 7% - свободные стерин и 8% - полярные липиды. В отличие от БурЖТ, БелЖТ содержит 85% липидов, 3% сухого остатка и 17% воды. При этом липиды состоят из 94% триацилглицеролов, 1% моно- и диацилглицеролов, 1% эфиров стерина и углеводов, 1% свободных стерина и 3% полярных липидов. Содержание белка в БурЖТ выше, чем в БелЖТ. В ней также аномально высокая концентрация ионов натрия в адипоцитах, тогда как в адипоцитах БелЖТ она низкая, что типично и для других клеток организма.

11. *Различия в тинкториальных свойствах цитоплазмы.* На гистологических срезах цитоплазма бурых адипоцитов дает резко выраженную оксифилию, тогда как у белых адипоцитов она базофильная.

12. *Различия ультраструктуры адипоцитов.* Белые адипоциты содержат развитую агранулярную ЭПС, слабо развитые цистерны гранулярной ЭПС и свободные полирибосомы. В них содержатся многочисленные пиноцитозные пузырьки и небольшой по размерам комплекс Гольджи. В клетках содержатся также промежуточные

филаменты. В цитоплазме бурых адипоцитов содержатся слабо развитая эндоплазматическая сеть обоих видов, небольшой по размерам комплекс Гольджи и многочисленные митохондрии.

13. Различия в количестве, строении и функциях митохондрий. Митохондрии белых адипоцитов малочисленны, относительно небольших размеров (меньше 0,3 мкм), имеют обычное строение и функции. В то же время митохондрии бурых адипоцитов многочисленные, занимают значительный объем цитоплазмы. Они достаточно крупные (более 0,5 мкм) и имеют многочисленные, расположенные параллельно друг другу пластинчатые кристы. Кристы распространяются на всю ширину среза митохондрии и максимально плотно сжаты в поперечном направлении. Это ведет к значительно большей, чем в митохондриях белых адипоцитов, площади внутренней мембраны. На внутренней поверхности мембраны крист бурых адипоцитов ограничено количество оксисом (грибовидных частиц), представляющих собой АТФ-синтазный комплекс. В области оксисом находится термогенин - разобщающий белок. Его скопления формируют так называемые элементарные частицы, которые отсутствуют в митохондриях белых адипоцитов.

14. Различия в интенсивности окислительных процессов. При стимуляции БурЖТ холодовыми воздействиями циркуляция крови в ее сосудах резко возрастает, одновременно в сотни раз возрастает активность в ней окислительных процессов. Окислительная способность БелЖТ в 20 раз меньше.

*15. Различия в экспрессии генов *BUG* и *ob*.* Ген *BUG* кодирует белки, которые контролируют эмбриональный гистогенез БурЖТ на стадии преадипоцита (до появления экспрессии гена разобщающего белка UCP). Экспрессия гена *BUG* тормозится холодом и увеличивается при ожирении. Этот ген имеется в БурЖТ, но отсутствует в БелЖТ. Вместе с тем, в БелЖТ содержится ген *ob* (от *obese* – тучный), названный геном ожирения, поскольку при его мутации наблюдается чрезмерное развитие белой жировой ткани. Этот ген отсутствует в БурЖТ.

16. Различия в активности фермента йодтиронин-5'-дейодиназы. Этот селензависимый фермент превращает неактивный гормон тироксин (T_4) в активный 3-йодтиронин (T_3). Активность фермента в 40-100 раз больше в БурЖТ, чем в БелЖТ (по некоторым данным, этот фермент в БелЖТ отсутствует). Поскольку тиреоидные гормоны, как и разобщающий белок митохондрий бурых адипоцитов, обладают способностью разобщать окислительное фосфорилирование и дыхание, йодтиронин 5'-дейодиназа, таким образом, является синергистом UCP.

17. Содержание металлотioneинов.

Металлотионеины (англ. *Metallothionein*) — семейство низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина. Молекулярная масса варьирует от 500 Да до 14 кДа. Белки локализируются на мембране аппарата Гольджи. Металлотионеины способны связывать как физиологические (цинк, медь, селен), так и ксенобиотические (кадмий, ртуть, серебро, мышьяк и др.) тяжелые металлы. Связывание тяжелых металлов обеспечивается наличием тиольных групп остатков цистеинов, которые составляют около 30% от всего аминокислотного состава. Металлотионеины были обнаружены в 1957 году при выделении белков, связывающих кадмий, из коркового вещества почек лошади. Хотя функции металлотионеинов полностью не выяснены, эти белки участвуют в защите от интоксикации тяжелыми металлами, играют роль в регуляции количества физиологических тяжёлых металлов цинка и меди и обеспечивают защиту от окислительного стресса. У человека существует 4 изоформы металлотионеинов: металлотионеины 1, 2, 3 и 4, причём металлотионеин 1 экспрессируется 9 отдельными генами (подтипы А, В, Е, F, G, H, L, M, X). Большие количества этих белков синтезируются в печени и почках. Синтез зависит от уровня в пище цинка, меди и селена, а также аминокислот гистидина и цистеина. Ген металлотионеина в БурЖТ экспрессируется на низком уровне в условиях нормотермии, но его экспрессия резко возрастает при холодовом воздействии.

Таким образом, по морфологическим, гистохимическим характеристикам, электрономикроскопическому строению, химическому составу, а также по источникам развития и функциям два вида жировой ткани существенно отличаются друг от друга. Особенности расположения (преобладание в передних отделах тела у животных и верхних - у человека, а также вокруг жизненно важных органов), высокая интенсивность кровоснабжения, быстрая реакция на изменения окружающей среды, относительная независимость метаболизма от всего организма позволяют считать БурЖТ своеобразным теплопродуктивным органом, осуществляющим так называемый недрожательный (несократительный) термогенез в отличие от скелетной мышечной ткани, выполняющей сократительный (дрожательный) термогенез.

ГЛАВА 9. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ БЕЛОЙ И БУРОЙ ЖИРОВЫМИ ТКАНЯМИ.

Итак, в организме человека и других млекопитающих существуют два вида жировой ткани – белая и бурая. В научно-популярной литературе их часто называют соответственно «плохой» и «хорошей» жировыми тканями. Эпитет «плохая» достался белой жировой ткани, которая служит для хранения поступающих в организм жиров. Именно белую жировую ткань следует, как считают некоторые авторы, винить в появлении избыточного веса. «Хорошая» жировая ткань – это бурая жировая ткань. Клетки этой ткани сжигают жир, обращая его в тепло. Однако, как оказалось, не так все просто, и не следует цеплять к БелЖТ такой обидный ярлык. Как уже указывалось в соответствующих разделах, эта ткань выполняет очень важные для организма функции, поэтому существенная ее потеря в естественных (вынужденное голодание, интенсивный физический труд) и искусственных условиях (обширная липосакция) для организма является ситуацией, существенно нарушающей гомеостаз организма. Последствия этого нарушения до настоящего времени полностью не изучены.

В здоровом организме в процессе его постоянной адаптации к различным, в том числе и неблагоприятным, условиям внешней среды существует жесткий механизм обеспечения гомеостаза и в самой жировой ткани. Как оказалось, между двумя разновидностями жировой ткани – белой и бурой – существует паритет. Если раньше считалось, что бурая жировая ткань исчезает по мере взросления организма, то сейчас оказалось, что она имеется и у взрослых, особенно у тех, кто часто подвержен холодовому воздействию. При этом установлено, что объем БурЖТ в этом случае пополняется за счет БелЖТ. Т.е., между двумя разновидностями жировой ткани существуют тесные структурно-функциональные взаимодействия. Прежде всего, обращает на себя внимание тесная структурная связь этих двух тканей. На рисунке 44 видно, во-первых, что среди бурых адипоцитов на «территории» бурой жировой ткани располагаются в определенном количестве белые адипоциты. Во-вторых, «соседство» двух тканей осуществляется не только на клеточном, но и на тканевом уровне (слева располагается БурЖТ, справа – БелЖТ).

Кроме того, установлено, что помимо белой и бурой жировых тканей имеется промежуточная разновидность жировых тканей – бежевая жировая ткань. Эта ткань является переходной между белой и бурой жировыми тканями. В недавних исследованиях Ву и соавторов было показано, что бежевые адипоциты вначале имеют крайне низкую базальную экспрессию термогенина, но, как и классические бурые жировые клетки, они реагируют на стимуляцию, опосредованную цАМФ, появлением высокой экспрессии термогенина и превращением в активные бурые адипоциты. Таким образом, переход белой жировой

ткани в бурую через бежевую жировую ткань является доказанным фактом и служит важным механизмом поддержания энергетического и температурного гомеостаза. Интересны сведения о том, что в висцеральной белой жировой ткани тощих людей на 100 белых адипоцитов приходится один бурый адипоцит. При увеличении массы тела это соотношение изменяется в пользу бурых адипоцитов.

Недавно были проведены интересные эксперименты по изучению влияния на жировую ткань холода. Исследователи из Гарвардской медицинской школы (США) выдерживали несколько типов жировой ткани (белую, бурую и «бежевую», в которой были смешаны белые и бурые клетки) при температурах в диапазоне от -27 до $+39^{\circ}\text{C}$. Белая и «бежевая» ткани реагировали на охлаждение увеличением в два раза в течение нескольких часов уровня белка-индикатора бурой жировой ткани UCP1 (термогенина). Если же температуру повышали, то уровень термогенина в этих тканях снижался, поскольку необходимость производстве тепла отпадала. Что касается бурой жировой ткани, то она на изменения температуры не реагировала. В этих исследованиях обнаружено также, что способность адипоцитов БелЖТ реагировать на холод не зависела от симпатической нервной системы: при выключении на них рецепторов к нейромедиатору норадреналину и воздействии после этого холодом клетки по-прежнему осуществляли синтез термогенина.

Таким образом, адипоциты БелЖТ способны непосредственно улавливать изменения температуры и отвечать на них либо усилением (при охлаждении), либо уменьшением синтеза термогенина и либо «включать», либо «выключать» дополнительный обогрев. В первом случае это происходит из-за превращения их в бурые адипоциты. До сих пор считалось, что холод активирует бурую жировую ткань, и количество бурых адипоцитов при этом увеличивается. Однако стало известно, что и белая жировая ткань не просто играет роль пассивного термоизолятора, а способна активно реагировать на холод, причем без участия нервной системы. Очевидно, ее «включение» осуществляется гормональными механизмами.

В экспериментах на мышах было показано, что оксид азота (NO) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) могут увеличить в адипоцитах экспрессию термогенина и биогенез митохондрий через протеинкиназу G. Одновременно цГМФ активизирует дифференцировку преадипоцитов в зрелые бурые адипоциты. Как уже упоминалось, в разделе «Функции БелЖТ», белые адипоциты обладают активностью синтазы оксида азота и синтезируют NO. Учитывая тесную территориальную близость белой и бурой жировых тканей, можно предположить, что в роли своеобразного переключателя между ними может служить оксид азота.

Большой интерес вызывают также исследования, в которых доказана возможность превращения клеток-предшественников в бурые адипоциты с помощью морфогенетического белка кости BMP7. Клетки-предшественники выделялись из жировой ткани, полученной при липосакции, и из мышечных биоптатов у доноров с ожирением. В последующем *in vitro* была достигнута дифференцировка клеток-предшественников, полученных как из белой жировой ткани, так и из мышечных биоптатов, в бурые адипоциты путем обработки BMP7. Дифференцированные бурые адипоциты были пересажены обратно донору, где они развивались в функционально активную бурЖТ. Такой подход дает замечательные результаты при испытании на мышах.

Учёные из Института медицинских исследований Сэнфорда - Бёрнхейма (США) установили, что в роли переключателя между двумя видами жировой ткани может выступать гормон **орексин (гипокретин)**.

Орексины (гипокретины) (англ. Orexins/hypocretins) - название двух нейропептидов (белковых нейромедиаторов), независимо обнаруженных двумя группами исследователей США в 1998 году. Одна из групп (группа Masashi Yanagisawa и T. Sakurai из Юго-Западного Медицинского Центра Техасского Университета в Далласе) обнаружила в латеральном гипоталамусе два новых различных гормона, которые по своей химической структуре были весьма похожими (степень сходства составляла 50%). Поскольку эти гормоны влияли на аппетит и были выявлены в латеральном гипоталамусе, связанном с регулировкой аппетита, ученые предложили назвать эти гормоны **орексинами** (от греческого *orexis* – аппетит).

Группа Luis de Lecea и Thomas Kilduff открыла в том же году два новых пептида при изоляции цепочек мРНК в гипоталамусе. Эти пептиды ученые называли **гипокретинами** (гипокретин-1 и гипокретин-2) из-за слабого структурного сходства с гормоном секретинном («гипо-»- от «гипоталамус», «-кретин»- от «секретин»). Оказалось, что эти два вида гормонов представляют собой один и тот же гормон, существующий в двух изоформах (А и Б).

Орексины (гипокретины) синтезируются сравнительно небольшой популяцией клеток латерального гипоталамуса (около 50000 клеток), аксоны которых направляются практически во все отделы головного мозга. При дефиците орексинов у мышей возникает ожирение, обусловленное неспособностью белых преадипоцитов дифференцироваться в бурые адипоциты. Одновременно в бурЖТ снижается термогенез. Дифференциация бурой жировой ткани у этих мышей может быть восстановлена при помощи инъекций орексина. Недостаток орексина связан также с **нарколепсией** (расстройством сна, характеризующееся дневными приступами непреодолимой сонливости и внезапного засыпания, приступами катаплексии, то есть внезапной утраты мышечного тонуса при ясном сознании, нарушениями ночного

сна). Люди с нарколепсией чаще страдают от ожирения, чем здоровые люди. Поэтому ожирение у пациентов с нарколепсией может быть связано с дефицитом орексина, что ведет к гипоактивности бурого жира и снижению расхода энергии.

Таким образом, орексин (гипокретин) обладает способностью превращать бурую жировую ткань в белую жировую ткань.

Еще одно исследование показало, что белую жировую ткань можно частично превратить в бурую жировую ткань с помощью лекарственных препаратов, иногда применяемых для снижения сахара у диабетиков — **тиазолидиндионов**. Однако этот путь небезопасен, поскольку тиазолидиндионы могут вызывать поражение печени и развитие остеопороза.

Известно, что возможна и обратная трансформация бурой жировой ткани в белую. Это происходит, например, при адаптации животных к высокой температуре.

Таким образом, между двумя разновидностями жировой ткани существует тесная взаимосвязь, причем не только структурная, но и функциональная.

ГЛАВА 10. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ БЕЛЖТ, БУРЖТ И СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНЯМИ.

Нелавние интересные исследования позволяют объяснить тесную связь бурой и белой жировой ткани со скелетной мышечной тканью. Было показано, что физические упражнения влекут за собой выделение скелетной мышечной тканью неизвестного ранее гормона **ирисина**, который превращает белую жировую ткань в бурую, в силу высокой энергетической активности препятствующую ожирению.

История открытия ирисина весьма интересная. Хорошо известно, что при физических нагрузках энергетические затраты организма возрастают непропорционально: энергии тратится намного больше, чем необходимо для выполняемой работы. Биологам давно хорошо известен также тот факт, что при работе скелетных мышц в них повышается содержание особого белка – **фактора транскрипции PGC-1 α** . Этот белок экспрессируется в бурой жировой ткани, сердце, скелетных мышцах и почках, что свидетельствует о его участии в метаболических процессах перечисленных органов. Группа исследователей из Института рака Дана-Фарбер (США) под руководством Брюса Шпигельмана выделила из скелетной мышечной ткани мышей и человека ранее неизвестный белок PGC-1 α -4, который способствует росту мышечной ткани и увеличению выносливости после упражнений с отягощениями. Упражнения на выносливость вызывают естественный рост уровня этого вещества в тканях. Это, в свою очередь, провоцирует биохимические изменения, приводящие к росту массы и силы мышцы. Повышенное содержание PGC-1 α -4 в организме благоприятно воздействует не только на мышцы, но и на весь организм, препятствуя ожирению и развитию сахарного диабета II типа в старости. Исследования на мышах показали, что у трансгенных особей (со встроенной в организм чужеродной генетической моделью какого-либо свойства) с повышенным уровнем PGC-1, которые в течение трех недель активно бегали в колесе и плавали в резервуарах, уровень термогенина в подкожном белом жире резко возрастал (в 25-65 раз), и число бурых адипоцитов увеличивалось. Для наглядного доказательства воздействия мышечной ткани на жировые ткани ученые обработали культуру белых адипоцитов жидкостью, в которой культивировали скелетную мышечную ткань с повышенным содержанием белка PGC-1 α .

В результате исследования выяснилось, что адипоциты белой жировой ткани стали бурыми. Оказалось, что в мышечной ткани вырабатывается белок FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5), который повышает уровень информационной РНК (мРНК) белка термогенина при очень малой концентрации (20 нМ) в 77-100 раз. При этом уровень белков, характерных для бурых адипоцитов, резко увеличивался, а количество белков, характеризующих белые адипоциты,

наоборот, сокращалось. В результате клетки белой жировой ткани стали потреблять вдвое больше кислорода и почти перестали синтезировать АТФ, то есть стали выделять больше свободной энергии, не запасая ее в молекулах АТФ. Этот эффект тогда еще безымянного белка оказался специфическим. Детально обследовав грызунов, ученые обнаружили, что FNDC5 присутствует как в мышечной ткани животных, так и в их головном мозге.

Далее в экспериментах на лабораторных крысах, которые ежедневно пробегали расстояние в пять километров, было показано, что FNDC5 принимает участие в процессах запоминания. Поэтому было высказано предположение, что у спортсменов должны активизироваться участки коры больших полушарий, отвечающие за память и обучение.

Оказывается, к молекуле ДНК при физических нагрузках присоединяются метильные группы, не несущие генетической информации, но способные на нее серьезно повлиять, меняя активность генов. Недавно были выполнены исследования с участием людей. Изучались люди с избыточным весом, которые никогда не занимались спортом. После шести месяцев интенсивных тренировок в генах, связанных с ожирением и сахарным диабетом, произошли положительные изменения. Подобные опыты показывают: даже имея хорошую наследственность, можно изменить ее в худшую сторону неправильным образом жизни. И, наоборот, можно улучшить свои не самые лучшие гены спортом, отказом от курения, правильным питанием.

Группа Брюса Шпигельмана установила следующую последовательность событий в организме при физической работе. Она приводит к повышению в мышцах уровня регуляторной молекулы PGC-1-альфа, которая стимулирует увеличение количества белка FNDC5. Это, в свою очередь, приводит к выработке нейротрофического фактора BDNF (**brain-derived neurotrophic factor** - BDNF) в головном мозге, а именно в зубчатой извилине гиппокампа — зоне, участвующей в процессах обучения и памяти. Как известно, в гиппокампе содержатся стволовые клетки, которые на протяжении всей жизни могут митотически делиться. BDNF способствует образованию новых нейронов и синапсов, которые закрепляют новые знания и консолидируют память.

Таким образом, по мнению учёных, не только интеллектуальная деятельность способствует тренировке мозга. Имеется прямая взаимосвязь между мозговой и физической активностью. По мнению специалистов, посильная физическая активность (бег, езда на велосипеде и т.д.) поможет сохранить ясный ум до глубокой старости. Результаты исследования объясняют, почему физические тренировки помогают улучшить умственное здоровье пожилых людей. Можно надеяться, что после синтеза данного белка и получении его стабильной

формы ученые смогут создать препараты для лечения когнитивных (**когнитивность** - способность к умственному восприятию и переработке внешней информации) нарушений, которые сопутствуют нейродегенеративным заболеваниям, таким, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона.

При расщеплении белка FNDC5 образуется секретируемый мышцами полипептид, состоящий из 112 аминокислот. Этот полипептид был назван **ирисин** по имени древнегреческой богини Ириды, которая являлась вестницей богов Олимпа (Зевса и Геры). Именно этот гормон является посредником между физическими нагрузками и различными тканями организма, в том числе БелЖТ и БурЖТ. Любопытно, что молекула ирисина весьма консервативна: структура ее у человека и мыши полностью идентична.

Ирисин вырабатывается мышечной тканью не только при физической работе, но и при действии на организм холода. Так, дрожании от холода в течение 10-15 минут вырабатывается такое же количество ирисина, как и при часовой езде на велосипеде со средней интенсивностью.

Ирисин несет в себе информацию из мышц к жировым тканям. Выдвинуто предположение, что ирисин возник в процессе эволюции как защита от критически низких для организма температур, когда единственным способом согреться была интенсивная мышечная работа. На холоде бурая жировая ткань сжигает до 30% всех запасов калорий. Это может оказаться существенным плюсом, особенно в сочетании с диетой и физической активностью и доказывает большую пользу холодовых закаливаний как для борьбы с ожирением, так и для поддержания умственных способностей. Люди, которые находились ежедневно в течение двух часов при умеренно холодных температурах (19°C) на протяжении шести недель, сожгли значительно больше калорий, чем те, кто провёл это время в более тёплой атмосфере. Таким образом, вырабатываясь в работающих мышцах, ирисин преобразует белую жировую ткань в бурую, в которой жир легко «сгорает», используясь на нужды терморегуляции (Рис. 10.1-10.3).

Исследователи ирисина считают, что он может быть использован для лечения ряда болезней, которые в настоящее время считаются неизлечимыми. Ян Недергаард из университета Стокгольма, специалист по бурой жировой ткани, отметил, что гормон ирисин очень интересен и наверняка поможет в излечении ожирения. Предполагается, что этот гормон поможет при лечении сахарного диабета II типа, онкологических заболеваний, гипертонической болезни.

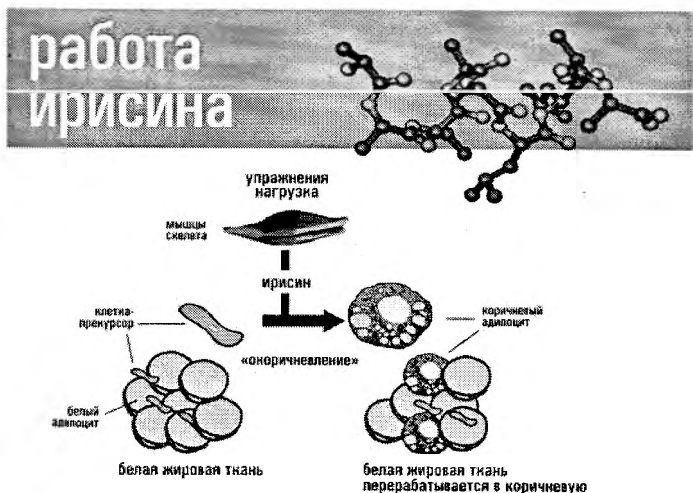


Рис. 10.1. Модель, иллюстрирующая строение ирисина (вверху) и механизм его действия на жировую ткань (внизу)

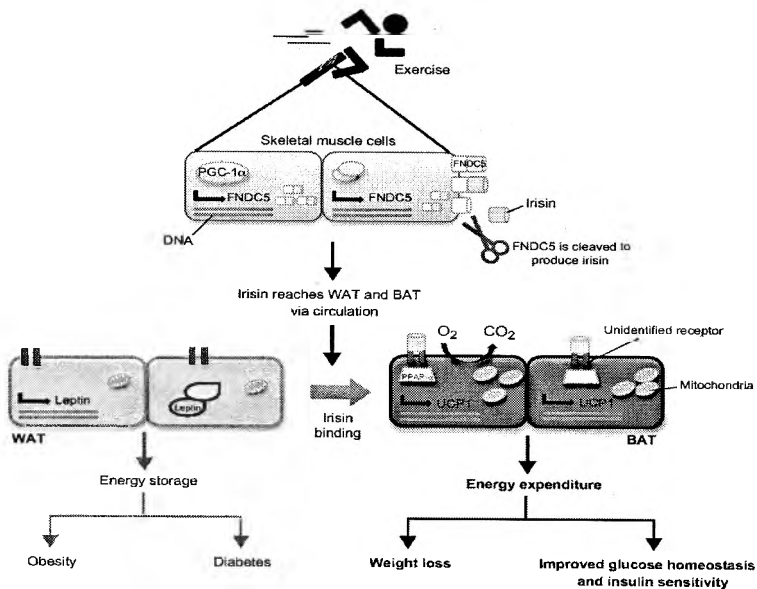
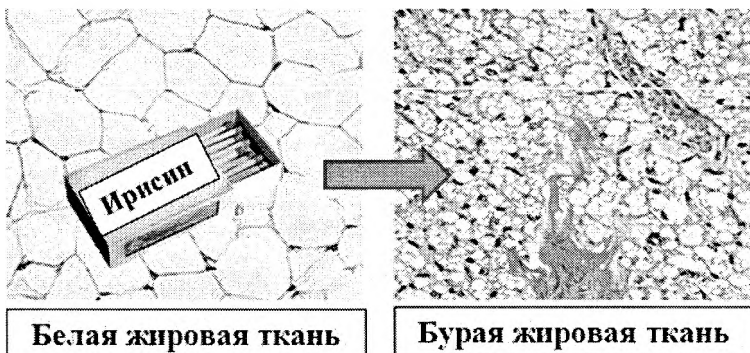


Рис. 10.2. Схема превращения белой жировой ткани под действие ирисина



**Рис. 10.3. Ирисин действует наподобие спичек: он сжигает белый жир при
посредстве бурой жировой ткани**

Недавние исследования ученых показали, что есть связь между длиной теломеров хромосом и уровнем гормона ирисина в организме.

Теломеры - концевые участки хромосом, защищающие хромосомы от повреждений, но сокращающиеся при каждом делении клетки. Ученые связывают старение и болезни именно с этим сокращением и считают, что оно ухудшает качество передачи информации при делении клеток, в результате чего клетки оказываются измененными и поврежденными. Люди с высоким уровнем ирисина имели более длинные теломеры. Короткие теломеры ассоциированы со многими возрастными заболеваниями, в том числе раком, болезнями сердца и болезнью Альцгеймера. Таким образом, физические нагрузки, повышая уровень ирисина и длину теломеров на хорошем уровне, могут способствовать продлению жизни и улучшению ее качества.

Однако имеются факты, которые противоречат данным Брюса Шпигельмана и его сотрудников. Недавно немецкие ученые провели исследование с участием 250 человек. После интенсивных тренировок на протяжении полугода исследователи сравнили разные показатели спортсменов с показателями участников из контрольной группы, которые не меняли свой обычный образ жизни. Их интересовали, например, работоспособность, кровяное давление и уровень жиров в крови. Полученные данные показали, что содержание в организме ирисина не повышается при спортивной деятельности настолько однозначно, как это утверждали американские исследователи. Поэтому авторы данной работы считают, что результаты, которые получены во время опытов на клеточных культурах и мышцах, нельзя перенести непосредственно на человека.

Заключение

Организм животных в ходе длительной эволюции при постоянном влиянии разнообразных факторов внешней среды выработал механизмы гомеостаза, позволяющие ему существовать в этих условиях. Пожалуй, самыми важными для этого являются такие звенья гомеостаза, как энергетический и температурный гомеостаз. Именно от этих звеньев зависят и другие составляющие гомеостаза: структурный, иммунный, микроциркуляторный и проч. Наверно, в ходе эволюции на первом месте стояла задача обеспечения энергетического гомеостаза как основы других его проявлений. Возникла потребность в тканях, которые были бы способны запастись питательные вещества – гликоген и жиры (триацилглицеролы). Клетки, играющие роль жировых депо, впервые появились у позвоночных животных. У них же начала формироваться белая жировая ткань, которая максимального развития и совершенства достигает у млекопитающих. Эта же ткань стала выполнять не только функцию депонирования питательных веществ, но и функции поддержания температурного гомеостаза за счет термогенеза и. Однако поддержание температурного гомеостаза в условиях недостатка питательных веществ, холодовых воздействий или действия других неблагоприятных условий внешней среды потребовало включения и других механизмов. Таким механизмом у млекопитающих явилась гибернация, или спячка. Условиями благоприятного ее протекания явились поддержание энергетического обмена и температуры тела животного на минимальном уровне, а также обеспечение разогрева организма при пробуждении. Это стало предпосылкой для образования бурой жировой ткани. Данная ткань имеет большое значение также для поддержания оптимальной температуры тела у новорожденных и грудных детей и развита у них максимально. По мере взросления ребенка количество этой ткани постепенно уменьшается, однако она не исчезает, как считали раньше, а остается в определенном объеме в тех же участках, в каких располагается у новорожденных и грудных детей.

Установлено, что бурая жировая ткань у взрослых гипертрофируется под влиянием физических нагрузок и холода. При этом в нее превращается белая жировая ткань под действием гормона ирисина, продуцируемого работающей скелетной мышечной тканью. В результате показана тесная связь между двумя разновидностями жировой ткани и скелетной мышечной тканью. Эта функциональная система обеспечивает оптимальное жизнеобеспечение организма при изменяющихся условиях внешней среды. При этом белая жировая ткань вносит свои коррективы в работу указанной системы путем секреции адипоцитокинов.

Белая жировая ткань в наибольшем количестве располагается в коже (в дерме и гиподерме), т.е. относится к системе кожного покрова. Что касается бурой жировой ткани, то к указанной системе относится

только БурЖТ межлопаточной и подмышечной областей. Однако можно полагать, что на характер взаимодействия этих двух тканей кожного покрова данная особенность не отражается, и взаимодействия двух тканей осуществляются в полной мере.

Ранее нами было предложено все структуры кожного покрова, содержащие липиды и участвующие в их обмене, называть **липидсинтезирующими и липидсодержащими структурами** (Соболевская и соавт.). Помимо белой жировой ткани, сюда были отнесены сальные железы и липиды эпидермиса, образующиеся в процессе кератинизации.

Сальные железы появились только у млекопитающих. Они производят и секретируют путем голокриновой секреции кожное сало (себум). По химическому составу себум представляет собой смесь липидов: триглицериды, свободные и связанные (в форме ди- и триглицеролов и эфиров алифатических спиртов) жирные кислоты, холестерол и его эфиры, многоатомные спирты, эфиры воска, сквален, фосфолипиды, каротин, а также метаболиты стероидных гормонов. Себум выполняет многочисленные функции, в том числе защитную и термоизолирующую, участвуя в формировании поверхностного липидного слоя. Он служит также источником питания для клеток эпидермиса.

Липиды эпидермиса образуются в результате терминальной дифференцировки кератиноцитов, основных клеток эпидермиса. Эти липиды накапливаются в клетках зернистого слоя, формируя так называемые кератиносомы - ламеллярные (пластинчатые) гранулы Одланда, а затем выделяются в межклеточные пространства путем экзоцитоза. В межклеточных пространствах эти липиды формируют многочисленные, расположенные параллельно друг другу липидные бислои, похожие на таковые в клеточных мембранах. В состав липидов эпидермиса входят глицеролы (вместе с жирными кислотами), церамиды, холестерол и эфиры холестерола (Соболевская И.С. и соавт.).

Липидный барьер эпидермиса играет важную защитную роль, предотвращая трансэпидермальную потерю воды, проникновение в организм водорастворимых вредных агентов, бактерий и т.д. Смешиваясь с себумом, он участвует в формировании поверхностной липидной пленки, выполняющей термоизолирующую функцию. Этот барьер в филогенезе появился только у млекопитающих.

Основанием для выделения понятия «Липидсинтезирующие и липидсодержащие структуры кожи» явилось несколько причин. Во-первых, сходство химического состава липидов белой жировой ткани, себума сальных желез и эпидермиса. Основными химическими веществами всех этих липидов являются триацилглицеролы, жирные кислоты, а также стеролы (в том числе холестерол). Во-вторых, в филогенезе эти структуры появились по мере возникновения в

организме потребности к формированию запаса питательных веществ, защиты организма от действия холода и других вредных факторов внешней среды. В-третьих, при ожирении стероидные гормоны, продуцируемые адипоцитами белой жировой ткани, вызывают активацию сальных желез. Одновременно при ожирении может происходить повреждение эпидермального липидного барьера в совокупности с избыточной продукцией себума. Использование лекарственных и косметических препаратов, препятствующих ожирению, одновременно уменьшает секрецию сальных желез и вызывает восстановление липидного барьера рогового слоя. В-четвертых, синтез себума в себоцитах сальных желез обеспечивается за счет поступления ряда жирных кислот из крови и не исключено, что эти жирные кислоты поступают из БелЖТ.

В наших работах предположено, а затем и продемонстрировано наличие между тремя указанными липидсинтезирующими и липидсодержащими структурами функциональных связей. Дальнейший анализ показал, что в число этих структур следует включить и бурую жировую ткань гиподермы, т.е. ту БурЖТ, которая расположена в межлопаточной и подмышечной областях. Во-первых, из-за ее тесных анатомических связей с белой жировой тканью гиподермы. Во-вторых, из-за тесных функциональных связей между этими двумя тканями, что было продемонстрировано в специальном разделе данного пособия.

Таким образом, в кожном покрове существует комплекс липидсинтезирующих и липидсодержащих структур, которые можно объединить в систему с аналогичным названием. Эта система кожного покрова, несомненно, связана с организменной системой жировой ткани, являясь ее важной частью.

В заключение следует отметить, что конец XX- начало XI века характеризуются появлением большого интереса к функциональной морфологии и патологии жировой ткани организма человека и животных. Этот интерес реализовался в выдающихся открытиях, которые раскрыли многие секреты данных тканей. Установлено их тесное взаимодействие не только между собой, но и со скелетной мышечной тканью. Открыты разнообразные эндокринные функции белой жировой ткани. Уточнены источники развития каждой из жировых тканей. Показано наличие и активное функционирование БурЖТ у взрослых людей. Выявлены механизмы участия белой жировой ткани в патологии человека, в первую очередь болезней цивилизации. Выяснено, что интенсивная мышечная работа ведет к образованию в скелетной мышечной ткани ранее неизвестного гормона ирисина, вызывающего превращение БелЖТ в БурЖТ. Установлена химическая природа ирисина, осуществлены его выделение и синтез. Таким образом, можно сказать, что претерпела становление и успешно развивается такая область медицинских знаний, как **адипология**,

являющаяся частью липидологии. Можно не сомневаться, что у этой науки большое и интересное будущее.

Словарь терминов

α-глицерофосфат - химическое вещество, образующееся из глицерола в процессе его фосфорилирования. Донором фосфатной группы является молекула АТФ. Биосинтез α-глицерофосфата является начальным этапом обмена глицерола. Далее α-глицерофосфат используется для синтеза липидов либо используется в реакциях гликолиза или глюконеогенеза.

Адвентициальные клетки – камбиальные клетки для фибробластов и адипоцитов, хондробластов, остеобластов. Располагаются вблизи кровеносных сосудов, прежде всего микроциркуляторного русла. В последнем случае лежат снаружи от перицитов. Окружены аморфным веществом соединительной ткани, в котором расположены эластические и коллагеновые волокна. Имеют веретеновидную или отростчатую форму, овоидное ядро, слабобазофильную цитоплазму со слабо развитыми органеллами общего назначения. Образуются из мезенхимы.

Адипонектин. Открыт М. Шерером в 1994 году. Является специфическим адипоцитокином, т.е. синтезируется только адипоцитами жировой ткани. При высоких уровнях адипонектина организм запасает избыточный жир в адипоцитах, превентивно защищая себя от возможного голодания. Экспрессия адипонектина в подкожном жире выше, чем в висцеральном, поэтому запасы жира откладываются в основном в гиподермальной клетчатке. Экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при ожирении и абдоминальном распределении жировой ткани. Возникает своего рода парадокс: чем более выражено ожирение и чем больше адипоцитов, тем меньше вырабатываемого ими адипонектина. Адипонектин контролирует чувствительность организма к инсулину. Воздействуя на перамиды, способен подавлять апоптоз клеток. Обладает антиатерогенным эффектом. При снижении уровня гормона организм начинает откладывать жир в таких органах, как сердце, печень и мышечная ткань, где он может вызвать воспаление и привести к заболеваниям сердца. Определение уровня адипонектина поможет определять риск развития диабета, болезней сердца и рака.

Адипофилин – один из адипоцитокинов. Белок-маркер увеличения количества и размеров адипоцитов разной локализации. Его уровень в крови повышен при метаболическом синдроме и болезнях, для которых этот синдром является фактором риска.

Адипоцитокины (адипокины) - разнородная группа секретируемых жировой тканью сигнальных соединений с разнообразными биологическими функциями.

Адиipoциты белые – основные клетки белой жировой ткани, способные накапливать жир (липогенез) и отдавать продукты его распада в кровь (липолиз). Накопленный в белых адипоцитах жир служит запасным источником питания и воды. В разных количествах эти клетки могут встречаться в бурой жировой ткани.

Адиipoциты бурые - основные клетки бурой жировой ткани. Способны накапливать жир и включать его в собственные метаболические процессы без синтеза АТФ. Образующаяся при этом энергия расходуется для обогрева организма.

Адипсин - Адипоцитокин, гормон, вырабатываемый жировой тканью при липолизе. Обладает активностью сериновой протеазы, аналогичной таковой у фактора D системы комплемента. Является центральным антагонистом лептина, стимулирует центр голода в гипоталамусе. У лиц с метаболическим синдромом при пищевом цикле «голод–насыщение» нормальное чередование выделения адипоцитами лептина и адипсина нарушается.

Акцелерация (акселерация) - ускоренное развитие живого организма. Термин обычно используется для обозначения ускоренного физиологического развития человека, наблюдаемого в последние 150 лет, но в принципе термин применим и к другим живым организмам.

Альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ) - один из гормонов семейства меланотропинов. Гормоны этого семейства образуются передней и средней, или промежуточной, долями гипофиза позвоночных животных и человека клетками адренокортикотропоцитами. В этих клетках синтезируется гигантская полипептидная молекула проопиомеланокортина, которая в последующем расщепляется на ряд гормонов (опиаты эндорфины и энкефалины, МСГ, липотропины и адренокортикотропин).

Ангиогенез - процесс постоянного образования новых кровеносных сосудов в органах и тканях. В условиях нормы в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации повреждённых тканей, канализации тромбов, воспалении и ряде других процессов восстановления, а также при росте и развитии организма.

В опухолях, особенно злокачественных, ангиогенез протекает весьма интенсивно. Это обстоятельство является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей, поскольку при усиленном кровоснабжении они получают намного больше питательных веществ на единицу массы по сравнению с нормальными тканями, обкрадывая тем самым эти ткани. Кроме того, усиленный ангиогенез в опухоли является одним из механизмов её быстрого метастазирования, так как опухолевые клетки имеют свойство метастазировать по ходу кровеносных сосудов (вдоль стенок) или разносятся по всему организму с током крови.

Ангиолипомы – доброкачественные опухоли жировой ткани с развитым сосудистым компонентом. Часто встречается в органах, содержащих много кровеносных сосудов.

Ангиопатии (новолат. *angiopathia*; др.-греч. ἀγγεῖον - сосуд и πάθος - страдание, болезнь; син. **вазопатия**) - поражение кровеносных сосудов, причиной которого является расстройство нервной регуляции. Ангиопатия проявляется **дистонией** - временными обратимыми спазмами и парезами сосудов. Наиболее известным применением термина «ангиопатия» является описание поражения крупных (**макроангиопатия**) и микроскопических (**микроангиопатия**) сосудов при сахарном диабете **диабетическая ангиопатия**. Органами-мишенями при диабетической макроангиопатии являются, главным образом, сердце и нижние конечности. Фактически макроангиопатия заключается в ускоренном прогрессировании атеросклеротических процессов в сосудах сердца и нижних конечностей. При диабетической микроангиопатии поражаются микрососуды почек (диабетическая нефропатия, микроангиопатия), сетчатки (диабетическая ретинопатия) и нижних конечностей (диабетическая микроангиопатия нижних конечностей).

Ангиотензин-II – один из компонентов **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**. Олигопептидный гормон, который вызывает **вазоконстрикцию** (сужение сосудов), повышение кровяного давления и высвобождение другого гормона - альдостерона из коры надпочечников в кровоток. Ангиотензин-II образуется из белка-предшественника **ангиотензиногена**, сывороточного глобулина, который продуцируется в основном печенью и затем в крови превращается в малоактивный декапептид **ангиотензин-I**. В сосудах легких, почек и других органов и тканей ангиотензин- I подвергается действию **ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, карбоксикапепсин, кининаза-2,)**, отщепляющего от него две аминокислоты, и превращается в сильнейший вазоконстриктор -

октапептид ангиотензин-II. АПФ является субстратом для гипотензивных лекарственных препаратов группы **ингибиторов АПФ**.

Андроидный тип ожирения – ожирение, чаще встречающееся у мужчин и характеризующееся накоплением жира в области туловища (живот, подмышечные области), а также в сальнике в виде так называемого внутреннего жира. На ягодицах и конечностях жира откладывается сравнительно мало. Этот тип чаще встречается у взрослых мужчин. Синонимами андроидного типа ожирения являются абдоминальное, туловищное, центральное, "яблочное", висцероабдоминальное верхнее ожирение.

Ангиотензиноген – см. выше.

Анорексигенное действие – действие лекарственных препаратов и гормонов, вызывающих анорексию (см. ниже).

Анорексия - (др.-греч. α- без-, не-, βρεξις - позыв к еде) - синдром, заключающийся в полном отсутствии аппетита при объективной потребности организма в питании. Этот синдром сопровождает большинство метаболических заболеваний, инфекций, болезней пищеварительной системы, в частности паразитарных инфекций, а также возникающий по другим причинам. Анорексия может приводить к белково-энергетической недостаточности. Выделяют две разновидности синдрома: **первичная анорексия** - утрата чувства голода в результате гормональной дисфункции, нейропатологии, роста злокачественных опухолей; **лекарственная анорексия**, вызванная приемом анорексигенных препаратов с целью снижения массы тела, либо побочным действием других препаратов (антидепрессантов, психостимуляторов, антагонистов гормонов и др.).

Антиатерогенный эффект – эффект противодействия факторам, способствующим отложению холестерина в стенке артерий. Антиатерогенным эффектом обладают липопротеины низкой плотности, флавоноиды, омега-3-жирные кислоты. Антиатерогенным эффектом обладают также некоторые лекарственные вещества, которые активируют PPAR (рецепторы активатора пролиферации пероксисом). К таким препаратам относится, например, телмисартан.

Апелин – недавно открытый адипокин, который кроме жировой ткани секретируется и в других тканях: почках, мозге, сердце. Рассматривается его потенциальная роль в контроле секреции гипоталамических гормонов, гомеостаза жидкости и электролитов. Выделение апелина значительно снижается при голодании и

увеличивается при переизбытке. У больных ожирением с гиперинсулинизмом плазменные значения этого адипокина существенно повышены. При ишемии сердца гормон защищает его от действия токсических продуктов перекисного окисления липидов, повышая антиоксидантный статус миокарда.

Аполипопротеины - белковые части липопротеинов, специфически связывающиеся с соответствующими липидами при формировании липопротеиновой частицы. Существует несколько разновидностей транспортных аполипопротеинов, специфически связывающихся с холестерином и различающихся по молекулярной массе, степени растворимости в плазме крови, периоду полужизни в плазме и другим биологическим свойствам (в частности, атерогенным свойствам).

Аполипопротеин Е - аполипопротеин плазмы крови, входящий в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности. Один из важнейших апобелков, участвующий в обмене липидов крови и в обмене холестерина в мозге (и в некоторых других органах). Обладает сильным антиатеросклеротическим действием. Существует три основные изоформы белка: апоЕ2, апоЕ3 и апоЕ4. Изоформа апоЕ4 является важнейшим генетическим фактором риска болезни Альцгеймера. Изоформа апоЕ2 связана с развитием гиперлипидопроteinемии III типа (накопление остатков липопротеинов). АпоЕ обладает высоким сродством к холестерину. Он является лигандом для нескольких типов рецепторов, в том числе для ЛПНП-рецептора, чем определяется его ведущая роль в рецепторном захвате остатков хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности клетками печени и периферических тканей.

Арахидоновая кислота - омега-6-ненасыщенная жирная кислота. Для некоторых животных является незаменимой, например, для кошек. Человеческий организм может самостоятельно синтезировать её из незаменимой омега-6-ненасыщенной линолевой жирной кислоты.

Атерогенез - патогенез атеросклероза. Он происходит в несколько этапов. Развитие атеросклеротического поражения - это совокупность процессов поступления в интимную оболочку артерий и выхода из нее липопротеинов и лейкоцитов, пролиферации и гибели клеток, образования и перестройки межклеточного вещества, а также разрастания сосудов и обызвествления. Эти процессы управляются множеством сигналов, часто разнонаправленных. Накапливается все больше данных о сложной патогенетической связи между изменением функции клеток сосудистой стенки, мигрировавших в нее лейкоцитов и факторами риска атеросклероза.

Аутокоиды - биологически активные вещества короткодистанционного действия (аутокринные и паракринные регуляторы). К аутокоидам, в частности, относят цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли, так называемые малые цитокины), гистамин, серотонин, протеолитические ферменты и ряд других соединений.

Бариатрия (от др.-греч. βάρος — вес, тяжесть, и ἰατρεία - лечение) - раздел медицины, занимающийся лечением ожирения. Хотя в целом термин «бариатрия» можно правомерно использовать по отношению к любым способам снижения лишнего веса (например диетологии, медикаментозным способам лечения), однако исторически сложилось так, что под бариатрическими методами лечения прежде всего понимают хирургию лишнего веса. К бариатрическим операциям относятся: бандажирование желудка: желудочное шунтирование; билиопанкреатическое шунтирование; различные варианты гастропластики; внутрижелудочный баллон. Бариатрические операции, помогающие избавиться от лишнего веса, можно разделить на три группы: рестриктивные операции, которые создают сужение в области верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и тем самым снижающие количество съедаемой пищи (например, бандажирование желудка); мальабсорбтивные операции, снижающие всасывание питательных веществ в желудочно-кишечном тракте (например, билиопанкреатическое шунтирование); комбинированные операции, сочетающие оба принципа (например, желудочное шунтирование).

Бежевые клетки – переходные от белых к бурым адипоцитам. По одному из существующих мнений, обнаруженная у взрослых бурая жировая ткань на самом деле является бежевой. Бежевые адипоциты содержат меньшее, чем бурые, термогенина (UCP1), однако в них также содержится большое количество митохондрий. При холодовом воздействии в бежевых клетках происходит увеличение синтеза термогенина. Это осуществляется с помощью гормона скелетных мышц ирисина. Бежевая и бурая жировые ткани имеют различное происхождение. Бурые клетки образуются из стволовых предшественников, таких же, как и у скелетной мышечной ткани. Бежевые клетки развиваются из белых адипоцитов. Бежевая ткань метаболизирует жиры так же эффективно, как и бурая.

Белая жировая ткань (БелЖТ) – одна из двух разновидностей жировой ткани у млекопитающих. Эта ткань относится к соединительным тканям со специальными свойствами. В эмбриогенезе развивается из мезенхимы, в постнатальном онтогенезе – из фибробластоподобных (адвентициальных) клеток. Является запасом

питательных веществ и воды. Имеет широкое распространение в организме. Главными клетками этой ткани являются белые адипоциты, которые содержат в цитоплазме одну крупную жировую каплю, смещающую ядро на периферию. Гипертрофия этой ткани лежит в основе ожирения.

Белки теплового шока (БТШ, англ. *HSP, Heat shock proteins*) — класс функционально сходных белков, экспрессия которых усиливается при повышении температуры или при действии на клетку других факторов. Повышение экспрессии генов, кодирующих белки теплового шока, регулируется на этапе транскрипции. Усиление экспрессии генов, кодирующих белки теплового шока, является частью клеточного ответа на тепловой шок и другие повреждающие факторы. Белки теплового шока обнаружены в клетках практически всех живых организмов, от бактерий до человека. Белки теплового шока называют согласно их молекулярным массам. Например, наиболее изученные белки теплового шока Hsp60, Hsp70 и Hsp90 относятся к семействам белков с молекулярными массами 60, 70 и 90 кДа соответственно. Убиквитин является относительно небольшим белком (8 кДа), выполняющим функции белков теплового шока. В клетке он помечает дефектные, подвергшиеся коагуляции под действием стресс-фактора белки, предназначенные для деградации. Белки теплового шока действуют как внутриклеточные шапероны в отношении других белков. Белки теплового шока играют важную роль в белок-белковых взаимодействиях, например, при фолдинге и сборке сложных белков, препятствуют нежелательной агрегации белков. БТШ стабилизируют частично свернутые белки и облегчают их транспорт через мембраны внутри клетки. Некоторые белки теплового шока экспрессируются в малых или умеренных количествах во всех типах клеток всех живых организмов, так как играют ключевую роль в существовании белков.

Белок-переносчик эфира холестерина - белок, осуществляющий удаление из липопротеинов высокой плотности эфиров холестерина, образующегося там в результате действия фермента лецитилхолестеролацилтрансферазы (ЛХАТ). За счет этого поддерживается непрерывность поступления холестерина из клеток организма в плазму крови. В результате деятельности БПЭХ весь холестерол, который должен быть выведен из организма, поступает в печень и экскретируется с желчью либо в чистом виде, либо в виде солей желчных кислот. При недостаточности БПЭХ происходит накопление в ЛПВП эфиров холестерина, ускоряется их катаболизм и повышается риск развития атеросклероза.

Болезни цивилизации – болезни, распространенные в экономически развитых странах. Их возникновение связано с достижениями научно-технического прогресса. К таким болезням относятся ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, злокачественные новообразования, сахарный диабет, дисбактериоз, остеохондроз позвоночника, остеоартроз. Развитию болезней цивилизации способствуют гиподинамия, переедание, постоянный психоэмоциональный стресс, табакокурение, алкоголь.

Бурая жировая ткань - одна из двух разновидностей жировой ткани у млекопитающих. Эта ткань относится к соединительным тканям со специальными свойствами. В эмбриогенезе развивается из миобластов сомитов, в постнатальном онтогенезе в нее может превращаться белая жировая ткань. Хорошо развита у новорожденных и у животных, впадающих в спячку. Основной функцией этой ткани является несократительный термогенез (часть механизма терморегуляции). В отличие от белых адипоцитов (клеток белой жировой ткани), имеющих одну крупную жировую каплю, в адипоцитах бурой ткани имеется несколько небольших жировых капель и множество митохондрий, содержащих железо (в цитохромах) и обуславливающих бурый цвет ткани. Бурая жировая ткань содержит также больше капилляров, чем белая жировая ткань, так как у нее выше потребность в кислороде.

Висфатин – один из адипоцитокинов, белок с кристаллической структурой, обладающий свойствами цитокина и фермента, участвующего в биосинтезе никотинамидадениндинуклеотида (НАД). Синтезируется преимущественно в висцеральной жировой ткани. Обладает инсулиноподобным эффектом, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами. Подобно инсулину, висфатин оказывает свое действие на клетки, связываясь с инсулиновым рецептором. Концентрация висфатина в крови у здоровых добровольцев повышается при гипергликемии. Таким образом, висфатин участвует в регуляции гомеостаза глюкозы, и при его недостатке может быть вовлечен в патогенез связанных с ожирением метаболических нарушений. Возможно участие висфатина в процессе старения.

Гемодиализ (от гемо- и др.-греч. διάλυσις - разложение, отделение) - метод внепочечного очищения крови при острой и хронической почечной недостаточности. Во время гемодиализа происходит удаление из организма токсических продуктов обмена веществ, нормализация нарушений водного и электролитного балансов. Следует отличать гемодиализ (при котором очищение крови осуществляется через искусственную мембрану с применением аппарата «искусственная

почка») от перитонеального диализа (при котором очищение крови производится за счёт смены специальных растворов в брюшной полости, а в качестве мембраны выступает брюшина пациента) и кипяченого диализа (промывание слизистой оболочки кишечника умеренно гипертоническими растворами).

Гендерные различия (англ. *gender*, от лат. *genus* «род») - совокупность специфических психологических и физиологических особенностей мужчин и женщин. Гендерные различия основаны на половом диморфизме мужчин и женщин.

Гестация – это, по сути, то же, что и беременность, только ее срок определяется количеством полных недель вынашивания, которые прошли с даты первого дня последней менструации до того момента, когда была перерезана пуповина новорожденного. Если точные сведения о последних менструальных кровотечениях отсутствуют, то конкретный срок гестации устанавливается при помощи прочих клинических исследований.

Гибернация (от лат. *Hiberna* - зима) - зимняя спячка, частный случай диапаузы. Состояние замедленной жизнедеятельности организма вследствие снижения уровня его обмена веществ, в т. ч. потребления кислорода. К естественной Г. относят зимнюю спячку животных. Гибернация искусственная - гибернация, вызываемая применением лекарственных средств, блокирующих активность вегетативной нервной системы. Проводится с целью защиты организма в условиях воздействия чрезвычайных повреждающих факторов (хирургическое вмешательство, травма, инфекционная болезнь и пр.).

Гиберномы (*hibernoma*; латинское *hibernus* зимний + *ома*) - опухоли бурой жировой ткани. Описаны доброкачественные и злокачественные опухоли.

Гиноидный тип ожирения - ожирение, свойственное преимущественно женщинам и проявляющееся избыточным накоплением жира в нижней части живота и бедер. Гиноидный тип развивается в детстве, характеризуется равномерным распределением жира в основном в области ягодиц, бедер. Его называют также грушевидным, поскольку жир откладывается преимущественно на бедрах и ягодицах, и фигура напоминает плод груши. Адипоциты, образующие отложения гиноидного типа, способны синтезировать и накапливать женские половые гормоны, которые поддерживают у женщин сексуальность в постклимактерическом периоде и предохраняют от атеросклероза.

Поэтому небольшая жировая прослойка в области бедер для женщин просто необходима.

Гиперинсулинемия - это заболевание, при котором в крови повышена концентрация инсулина. Данная патология может привести к колебаниям уровня глюкозы в крови и к развитию сахарного диабета. При этом вначале развивается **метаболический синдром** (см.), который характеризуется скачками уровня глюкозы в крови. После приема пищи уровень глюкозы повышается и возникает гипергликемия, однако через несколько часов после еды уровень глюкозы резко снижается с развитием гипогликемии. Метаболическим синдромом - это стадия преддиабета, при которой из-за выработки большого количества инсулина происходит истощение островкового аппарата поджелудочной железы и возникает дефицит инсулина в крови. Признаком гиперинсулинемии является ожирение. При этом большое количество жира скапливается в области живота. Гиперинсулинемия и поликистоз яичников негативно влияют на репродуктивную функцию женщины и приводят к бесплодию.

Гиперпластическое (гиперцеллюлярное) ожирение - ожирение, при котором увеличивается количество адипоцитов, но содержание в них жира не изменяется. Гиперплазия клеток чаще сочетается с нормальной чувствительностью их к инсулину, нормальным содержанием в крови инсулина, липидов и глюкозы. Метаболические расстройства не выявляются, и поэтому течение этого типа ожирения обычно доброкачественное. Стойкое уменьшение массы тела при помощи диеты и физической активности при этом типе ожирения затруднено, т.к. общее количество жировых клеток остается прежним. Поэтому масса тела снижается за счет падения жира в адипоцитах и после лечения вес обычно быстро восстанавливается. Гиперпластическое ожирение редко встречается как самостоятельная форма заболевания. Чаще всего имеет место **смешанная форма**, при которой у больных отмечается и увеличение числа адипоцитов, и их объема.

Гипертрофическое ожирение – ожирение, при котором происходит многократное увеличение размеров адипоцитов, накапливающих жиры, без увеличения их количества. Клетки при этой форме ожирения содержат триацилглицеролов в несколько (8-10) раз больше, чем в норме с увеличением клеточных размеров. Данный тип ожирения характерен для взрослых индивидуумов. Характеризуется злокачественным течением. При этом клетки становятся малочувствительными к инсулину, но высокочувствительны к липолитическим гормонам. Наиболее частой причиной гипертрофической формы ожирения является алиментарная.

Гипертрофическая форма ожирения встречается наиболее часто - в 70-80% случаев. Течение гипертрофического варианта ожирения злокачественное. В связи с выраженными нарушениями жирового обмена возникают тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, которые и приводят больного к смерти.

Гипоталамический анаболический фактор см. Нейропептид Y.

Грелин – гормон пептидной природы, состоящий из 28 аминокислот и открытый в 1999 году. Вырабатывается G-клетками желез желудка. Позже был обнаружен и в других отделах желудочно-кишечного тракта, но в меньших количествах, а также в островках Лангерганса поджелудочной железы. Его называют также гормоном аппетита, "гормоном чревоугодия", поскольку он вызывает желание покушать вкусного, причем это желание основано не на чувстве голода, а на стремлении получить удовольствие. Кроме того, гормон играет определенную роль в развитии алкогольной зависимости. Он играет также значительную роль в нервной системе, особенно в функционировании гиппокампа и имеет значение для познавательной адаптации при изменяющихся условиях среды. Доказано значение грелина для регуляции энергетического баланса и массы тела, углеводного обмена.

Децелерация - процесс, обратный акселерации, т.е. замедление процессов биологического созревания всех органов и систем организма. За последние 20 лет стали регистрироваться децелеративные изменения физического развития всех слоев населения и всех возрастных групп: уменьшилась окружность грудной клетки, резко снизилась мышечная сила. Отмечаются две крайние тенденции в изменении массы тела: недостаточная, ведущая к гипотрофии и дистрофии; и избыточная, ведущая к ожирению. Все это расценивается как негативное явление. Причины децелерации, так же, как акселерации, неизвестны.

Диапауза (от др.-греч. διάπαυσις - перерыв, остановка) - состояние физиологического торможения обмена веществ и остановки формообразовательных процессов, связанное с уменьшением светового времени суток, недостаточностью питания и воды, понижением температуры окружающей среды. Сигналом к переходу в диапаузу является уменьшение продолжительности светового времени суток. Во время диапаузы повышается устойчивость организма к действию неблагоприятных внешних условий, например, насекомые становятся устойчивыми к инсектицидам. Диапауза обеспечивает морозостойкость и зимовку организмов. В условиях засушливого климата субтропиков и

тропиков наблюдается летняя диапауза - так называемая эстивация, например у розового червя и хлопковой совки.

Диастолическая дисфункция сердца (гипертрофическая кардиомиопатия, ГКМП) - аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся гипертрофией стенки левого и/или изредка правого желудочка. Гипертрофия чаще асимметричная, преимущественно поражается межжелудочковая перегородка. Характерно неправильное, хаотичное расположение мышечных волокон в миокарде. Часто (примерно в 60 % случаев) имеет место градиент систолического давления в выносящем тракте левого (редко - правого) желудочка. Заболевание вызывается мутациями генов, кодирующих синтез сократительных белков миокарда. В настоящее время критерием ГКМП считается увеличение толщины миокарда до 1,5 см и выше наличия диастолической дисфункции (нарушения расслабления) левого желудочка.

Ингибитор активатора плазминогена -1 (ИАП-1) - секретируемый адипоцитами белой жировой ткани адипоцитокин, принадлежащий к семейству ингибиторов сериновых протеаз. Он участвует в свертывании крови, уменьшая фибринолиз, нарушение которого стимулирует онкогенез и атерогенез, способствует развитию ишемической болезни сердца, тромбозов. Одновременно этот цитокин повышает инсулинорезистентность и провоцирует развитие сахарного диабета II типа. При этом степень риска сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний зависит от концентрации в крови ИАП-1, а его секреция в жировой ткани усиливается под влиянием фактора некроза опухолей.

Инсулинома (от лат. *insulin* - пептидный гормон, вырабатываемый В-клетками островков Лангерганса и лат. *ома* - опухоль, образование) – доброкачественная, реже злокачественная опухоль, развивающаяся из В-клеток островков поджелудочной железы). Клетки опухоли бесконтрольно секретируют в кровяное русло инсулин, что приводит к развитию гипогликемического симптомокомплекса, причем последний наиболее часто проявляется нотошак. Гораздо реже встречаются инсулинсекретирующие APUDомы (апудомы) — опухоли из паранеокринных клеток (не В-клеток островков), локализацию которых установить крайне сложно. Имеются сообщения об инсулиномах, возникающих из эндокринных клеток эпителия кишечника. Злокачественные инсулиномы составляют 10-15 %, треть из которых метастазирует. У 4-14 % больных инсулиномы множественные, около 2 % новообразований располагаются вне поджелудочной железы.

Инсулинсекретирующая опухоль описана во всех возрастных группах - от новорожденных до престарелых, но чаще она проявляется в наиболее трудоспособном возрасте - от 30 до 55 лет. Среди общего числа больных дети составляют около 5 %.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) – белок, по структуре и функциям похожий на инсулин, являющийся одним из важнейших членов семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. ИФР-1 состоит из 70 аминокислот. Этот белок играет также активную роль в процессах старения организма. Это было обнаружено при мутации гена ИФР1, которая приводила к увеличению продолжительности жизни у лабораторных животных. ИФР-1 является важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона, поэтому называется также соматомедином. ИФР-1 синтезируется гепатоцитами печени при стимуляции на их плазмолемме соматотропиновых рецепторов. В периферических тканях ИФР-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона. Эти эффекты были названы «неуправляемой инсулиноподобной деятельностью».

Инсулинорезистентность - нарушение метаболического ответа организма на эндогенный или экзогенный инсулин. Данное состояние приводит к повышенной концентрации инсулина в плазме крови по сравнению с физиологическими значениями для имеющейся концентрации глюкозы. Понятие **И.** применимо ко всем физиологическим эффектам инсулина: его влиянию на белковый, жировой, углеводный обмен, состояние эндотелия сосудов. Резистентность может развиваться как к одному из эффектов инсулина независимо от других, так и комплексно. Клинически синдром инсулинорезистентности (синдром X) выражается в сочетании резистентности к инсулинзависимому захвату глюкозы, ожирения, дислипидемии, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета II типа.

Инсулинсенситайзеры – лекарственные препараты, повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину. Используются для лечения сахарного диабета II типа. Примером таких препаратов являются препараты группы бигуанидов и другие.

Интелектин – см. **Оментин**

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) - интерлейкин, который может действовать как провоспалительный и противовоспалительный цитокин. Синтезируется

активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. Особенно его роль велика при травматическом поражении ткани, ожогах и других повреждениях, ведущих к воспалению. Интерлейкин 6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. В мышцах и жировой ткани он стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела. Он является также главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, лейкоцитопоз. Секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, Т-клетками, глиальными клетками, эпителиальными и кератиноцитами кожи после их активации патогенными факторами.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) - важнейший из провоспалительных хемокинов, синтезируемый макрофагами, эпителиальными, жировыми и эндотелиальными клетками. Играет также важную роль в системе врожденного иммунитета. Состоит из 72 аминокислот, молекулярная масса 8,8 кДа. Служит хемокином для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов и при высвобождении приводит к миграции этих клеток к участку тканевого повреждения.

Интрон - участок ДНК, который является частью гена, но не содержит информации о последовательности аминокислот белка. После транскрипции последовательности нуклеотидов, соответствующие интронам, вырезаются из незрелой мРНК (пре-мРНК) в процессе сплайсинга. Интроны характерны для генов эукариот. Интроны также найдены в генах, кодирующих рибосомальные РНК (рРНК), транспортные РНК (тРНК) и некоторые белки прокариот, эти интроны вырезаются на уровне РНК за счёт автосплайсинга. Число и длина интронов очень различны в разных видах и среди разных генов одного организма. Так, геном дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* содержит всего 293 интрона, в то время как в человеческом геноме можно насчитать свыше 300 тыс интронов.

Ирисин - гормон, который вырабатывается скелетной мышцей при физических нагрузках, обеспечивающий превращение белой жировой ткани в бурую. Гормон совершенно идентичен у человека и у мышей.

Ишемия (лат. *ischæmia*, греч. *ἰσχαμία*, от *ἵσχω* - задерживаю, останавливаю и *αἷμα* - кровь) - местное малокровие, чаще обусловленное сосудистым фактором (сужением или полной обтурацией просвета артерии), приводящее к временной дисфункции или стойкому повреждению ткани или органа. Последствия ишемии зависят от степени и скорости снижения параметров кровотока, ее

продолжительности, чувствительности тканей к гипоксии, общего состояния организма. Самыми чувствительными к ишемии являются органы центральной нервной системы, миокард, ткань почек.

Йодтиронин 5'-дейодиназа – фермент, который превращает неактивный гормон тироксин (Т₄) в активный 3-йодотиронин (Т₃). В качестве кофермента использует селен. Активность этого фермента в 40-100 раз больше в БурЖТ, чем в БелЖТ (по некоторым данным, этот фермент в БелЖТ отсутствует). Поскольку тиреоидные гормоны, как и разобщающий белок митохондрий бурых адипоцитов, обладают способностью разобщать окислительное фосфорилирование и дыхание, они, таким образом, являются синергистом термогенина.

Каннабиноидные рецепторы - класс клеточных рецепторов, принадлежащих суперсемейству G-протесинсвязанных мембранных рецепторов и связывающихся с эндоканнабиноидными лигандами (анандамидом и 2-арахидонилглицерином) и экзогенными лигандами (собственно каннабиноидами и их синтетическими аналогами; см. также следующую статью).

Каннабиноиды - группа терпенфенольных соединений. В природе встречаются в растениях семейства коноплевых (*Cannabaceae*), являясь действующими веществами гашиша и марихуаны. Растительные каннабиноиды являются соединениями, имеющими родственную структуру. Психотропный эффект марихуаны достигается благодаря действию дельта-9-тетрагидроканнабинола, способного избирательно связываться с определенными структурами отделов головного мозга, называемыми каннабиноидными рецепторами (см. выше). Растительные каннабиноиды также называют фитоканнабиноидами (см. также **эндоканнабиноиды**).

Кахексия (др.-греч. *κακός* - плохой, *ἔξις* - состояние) - крайнее истощение организма, которое характеризуется общей слабостью, резким снижением веса, активности физиологических процессов, а также изменением психического состояния больного.

Кератины — семейство фибриллярных белков, обладающих механической прочностью, которая среди материалов биологического происхождения уступает лишь хитину. В основном из кератинов состоят роговые производные эпидермиса кожи - такие структуры, как волосы, ногти, рога носорогов, перья птиц и др. Согласно новой номенклатуре кератинов, в это семейство входят также цитокератины, образующие наиболее прочные элементы внутриклеточного цитоскелета эпителиальных клеток — промежуточные филаменты.

Кератогиалин – гранулы, накапливающиеся в зернистом слое (отсюда название слоя), хорошо выявляющиеся основными красителями. В электронном микроскопе они выглядят гомогенными образованиями, не ограниченными мембраной. Число, размеры и форма гранул сильно варьируют. Распределены они в основном по цитоплазме, но иногда встречаются и в ядре. При своем образовании кератогиалиновые гранулы имеют размеры 100-200 нм, но, сливаясь, формируют конгломераты размером до нескольких микрометров. Наиболее часто они покрывают сгущения коротких тонофибрилл, формируя тонофибрилярно-кератогиалиновые комплексы, вокруг которых концентрируются нуклеопротеиновые гранулы, митохондрии и рибосомы. В поверхностных клетках зернистого слоя по мере накопления кератогиалиновых гранул постепенно исчезают органеллы. Однако в нижних рядах слоя клетки обладают высокой синтетической активностью. Здесь происходит биосинтез **филагрина** или белка, агрегирующего филаменты (раньше его называли гистидинбогатым белком, ГББ). Филагрин – основной белок кератогиалиновых гранул, которые, несмотря на свое название, ни кератина, ни гиалина не содержат. Филагрин синтезируется только в зернистом слое при помощи соответствующей матричной (информационной) РНК (м- или и-РНК). Он объединяется с кератиновыми филаментами и необходим для ориентации и стабилизации их в роговых чешуйках. Кератогиалиновые гранулы содержат 92% основного, богатого гистидином белка и 8% РНК. Основным гистидином богатый белок затем превращается в основной белок рогового слоя с молекулярным весом 49 тыс дальтон. Этот белок взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные микрофибриллы.

Кератолинин (инволюкрин) – белок, образующийся в зернистом слое эпидермиса при его кератинизации. Этот белок выстилает внутреннюю поверхность плазмолеммы зернистых кератиноцитов, утолщая ее. Утолщенная плазмолемма успешно противостоит гидролитическим процессам, которые интенсивно протекают в верхних рядах клеток зернистого слоя и приводят к разрушению кератиноцитов. В роговом слое молекулы кератолинина сшиваются глутамил-лизиновой связью при помощи ферментов трансглутаминаз и дисульфидными мостиками при помощи кальцийзависимой сульфгидрилоксидазы. Появление этих связей в белковых молекулах обуславливает прочность и неразрывность роговых чешуек даже в очень сильных реагентах.

Клетки Лангерганса (дендритные клетки) – антигенпредставляющие клетки эпидермиса. Имеют костномозговое происхождение - образуются из потомка CD³⁴⁺-клетки – клетки-предшественницы миелопоэза. Для клеток характерна отростчатая форма, в цитоплазме они содержат

секреторные гранулы в виде теннисной ракетки (фляжкообразный полосатые пузырьки, гранулы Бирбека), лизосомы, а также органеллы белкового синтеза. Своими протяженными отростками клетки Лангерганса контактируют друг с другом, образуя в эпидермисе своеобразную сеть. Благодаря этому они могут в большом количестве захватывать антигены внешней среды и передавать их внутриэпидермальным лимфоцитам-хелперам, запуская в коже иммунные реакции. Кроме того, эти клетки могут мигрировать из эпидермиса в дерму, а далее из кожи в регионарный лимфоузел и переносить на своей поверхности антигены, включая в иммунные реакции и лимфоузлы. Клетки Лангерганса, очевидно, участвуют также в организации эпидермальных пролиферативных единиц эпидермиса, регулируя митотическую активность кератиноцитов. У человека большинство клеток Лангерганса локализуется в нижних рядах шиповатого слоя.

Клетки Меркеля - (тактильные, или осязательные эпителиоциты). Эти клетки преобладают в эпидермисе безволосой кожи. Клетки крупнее кератиноцитов, имеют хорошо выраженные органеллы белкового синтеза, а также содержат секреторные гранулы. В этих гранулах обнаруживаются эндорфины, мет-энкефалин, вазоинтестинальный полипептид (ВИП), вещество Р, пептиды, относящиеся к кальцитониновому гену и другие нейропептиды. Многие, но не все клетки Меркеля образуют синапсы с так называемыми дисками Меркеля - расширениями терминали дендрита чувствительного псевдоуниполярного нейрона. В эмбриогенезе клетки Меркеля направляют рост в кожу дендритов чувствительных нейронов. В дальнейшем те из клеток Меркеля, которые связаны с чувствительными нейронами, выполняют роль высокочувствительных осязательных приборов. Выделяемые клетками нейроромоны не только модифицируют болевые раздражения, но и являются сильными стимуляторами и модуляторами иммунных реакций. Поэтому, как установлено, воздействие на кожу высокочувствительных (в первую очередь, эrogenных) зон, где количество клеток Меркеля особенно велико, повышает резистентность организма к простудным и онкологическим заболеваниям. В настоящее время эти клетки относят к APUD-системе

Клеточная оболочка роговой чешуйки — совокупность слоя нерастворимых белков толщиной 15 нм на внутренней поверхности плазмолеммы корнеоцита и самой плазмолеммы. Оболочка образована поперечно связанными малыми белками, богатыми пролином (SPR-белки) (Small Proline Rich), и крупными структурными белками — инволюкрином, лорикрином, перифиллином, периплакином,

десмоплакином, энвоплакином, эпиплакином, элафином, цистатином (всего по крайней мере 20 разных белков). **Инволюкрин (IVL)** изначально присутствует в цитоплазме кератиноцита. При формировании клеточной оболочки молекула инволюкрина связывается с другими молекулами инволюкрина, а также с кератином, лорикрином, десмоплакином, периплакином, энвоплакином, w-гидроксидермидом и другими молекулами. В образовании связей участвует трансглутаминаза. **Лорикрин (LOR)** — главный белковый компонент (мол. массой 26 кД) клеточной оболочки терминально дифференцированных эпидермальных клеток, составляет до 80% общей массы белков клеточной оболочки, характеризуется высоким содержанием глицина, серина и цистеина. Лорикрин и инволюкрин ковалентно связаны с плазмолеммой. Лорикрин образует поперечные связи другими молекулами лорикрина и SPR-белками. Образование всех связей опосредовано трансглутаминазой. Хромосомная локализация гена *LOR* — 1q21. В этой области расположены гены, кодирующие белки трёх семейств, участвующих в формировании клеточной оболочки. В первое семейство входят лорикрин, инволюкрин и SPR-белки. Вторая группа генов кодирует несколько членов семейства S100 малых Ca^{2+} -связывающих белков — кальдиблин и лёгкую цепь кальпаина I. В состав третьей группы генов входят гены профилагрина (FLG) и трихогалина (TCHN). **Мутации** гена *LOR* приводят к прогрессирующей симметричной эритрокератодермии, а также развитию синдрома Фогвinkеля (Vohwinkel), ассоциированного с ихтиозом. Дефектный лорикрин накапливается в клеточной оболочке в ходе терминальной дифференцировки кератиноцитов. Для синдрома характерны диффузные утолщения эпидермиса ладоней и подошв (ладонно-подошвенный гиперкератоз) с небольшими ячеистыми вдавлениями и прогрессирующим образованием перетяжек на пальцах рук и ног и псевдоаньомом (спонтанной ампутации пальцев). Классический тип синдрома Фогвinkеля (Vohwinkel), ассоциированный с глухотой, развивается при мутации гена *GJB2*, кодирующего коннексин 26. **Аньом (ainhum; синонимы: «айнгум», дактилолиз спонтанный)** — редкая тропическая болезнь неизвестной этиологии, характеризующаяся дегенеративными изменениями V пальца одной или обеих стоп, реже — других пальцев стоп и кистей, приводящими к спонтанной ампутации пальца. **Периплакин (PPL)** (синонимы — 190 кД паранеопластический пемфигонидный антиген, KIAA0568) — белок в составе клеточной оболочки роговой чешуйки. Взаимодействует с белком перифиллином. **Перифиллин (PPHLN)** участвует в дифференцировке кератиноцитов и формировании барьера проницаемости. В недифференцированных кератиноцитах экспрессируется в составе кариолеммы и ядерных гранул. В

дифференцированных кератиноцитах колокализован с периплакином в клеточной оболочке и в областях межклеточных соединений.

Когнитивность (лат. *cognitio* - познание, изучение, осознание) - термин, обозначающий способность к умственному восприятию и переработке внешней информации. В психологии это понятие направлено на психические процессы личности и, особенно, на изучение и понимание так называемых «психических состояний» (т.е. убеждений, желаний и намерений) в терминах обработки информации. Особенно часто понятие **«КОГНИТИВНОСТЬ»** употребляется при изучении так называемого «контекстного знания» (т.е. абстрактизации и конкретизации), а также в тех областях, где рассматриваются такие понятия, как знание, умение или обучение. Термин «когнитивность» используется также в более широком смысле, обозначая сам акт познания или само знание. В этом контексте он может быть интерпретирован в культурно-социальном смысле как обозначающий появление и «становление» знания и концепций, связанных с этим знанием, выражающих себя как в мысли, так и в действии.

Конгенитальный (лат. *con* – с, вместе; *genitalis* – относящийся к рождению) – врожденный, свойственный от рождения. Это, например, тип телесной конституции, врождённое заболевание (например, конгенитальный сифилис).

Концентрическая гипертрофия миокарда - гипертрофия левого желудочка без изменений объема его полости. Происходит за счет увеличения в размерах органелл кардиомиоцитов (миофибрилл и митохондрий). В отличие от нее **эксцентрическая** гипертрофия характеризуется расширением полости с пропорциональным расширением стенок миокарда. При этой форме гипертрофии мышечные волокна миокарда увеличиваются в длину и в ширину. Концентрическая гипертрофия левого желудочка чаще всего возникает у спортсменов, которые заняты игровыми видами спорта и у спортсменов со статической нагрузкой, а эксцентрическая гипертрофия развивается у спортсменов, которые заняты в видах спорта, требующих выносливости - плавании, беге на длинные дистанции, лыжных гонках и так далее. Существует также **смешанный тип** гипертрофии (эксцентричная и концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка), который наблюдается у спортсменов, занимающихся одновременно и динамичными и статичными видами спорта. К ним относятся такие виды, как гребля, конькобежный и велосипедный спорт.

Лейкотриены - группа липидных высокоактивных веществ, образующаяся в организме из арахидоновой кислоты, содержащей 20-

членную углеродную цепь. Являются аутокоидами (см.). Подкласс лейкотриенов вместе с простаноидами входит в класс эйкозаноидов. Один из основных эффектов лейкотриенов - бронхоспазм - лежит в основе патогенеза бронхиальной астмы.

Лектины (от лат. *legere* - собирать) - белки и гликопротеины, обладающие способностью высокоспецифично связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности, вызывая их агглютинацию. Лектины нередко участвуют в клеточном распознавании, например, некоторые патогенные микроорганизмы используют лектины для прикрепления к клеткам пораженного организма. Первоначально лектины были выделены из семян растений, однако они найдены у большинства живых организмов. Лектины могут вызывать агглютинацию эритроцитов, а также обладают избирательной митогенной активностью в отношении различных субпопуляций клеток крови.

Лептин (от др.-греч. *λεπτός* — тонкий) - пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен. Выделен в 1994 году Y.Zhang с соавт. Инъекция лептина ob/ob-лабораторным животным способствовала уменьшению массы тела, повышению двигательной активности и усилению термогенеза. Относится к адипоцитокинам (гормонам жировой ткани). Оказывает анорексигенное действие (подавляет аппетит). Снижение концентрации лептина ведёт к развитию ожирения. В связи с этим лептин рассматривается в качестве одного из факторов патогенеза инсулиннезависимого сахарного диабета II типа.

Лиганд (от лат. *ligare* - связывать) - атом, ион или молекула, связанные с каким-либо рецептором или акцептором. Понятие применяется в биохимии для обозначения агентов, соединяющихся с биологическими акцепторами (рецепторами, иммуноглобулинами), а также в химии комплексных соединений, обозначая там присоединенные к одному или нескольким центральным (комплексообразующим) атомам металлочастицы.

Линолевая кислота - одноосновная карбоновая кислота с двумя изолированными двойными связями. Содержится в большинстве тканей растений и животных. Линолевая кислота не синтезируется тканями животных, но она необходима для роста, размножения и здорового развития, поэтому должна поступать с пищей, главным образом в виде сложных липидов - триацилглицеролов и фосфатидов. Таким образом, линолевая кислота относится к так называемым незаменимым жирным кислотам, необходимым для нормальной жизнедеятельности. В виде

триацилглицерола линолевая кислота в значительных количествах (до 40-60 %) входит в состав многих растительных масел и животных жиров, например соевого, хлопкового, подсолнечного, льняного, конопляного масел, китового жира. Линолевая кислота - важный компонент здорового питания. Несмотря на то, что она обнаружена во многих растительных маслах, в наибольшей концентрации она содержится во льне, сое, грецких орехах и разновидностях рапса.

Линоленовая кислота - одноосновная карбоновая кислота с тремя изолированными двойными связями. Содержится в составе глицеридов во многих растительных маслах и животных жирах. В растениях синтезируется из олеиновой кислоты, у млекопитающих - из линолевой. Относится к незаменимым жирным кислотам.

Липоатрофия - патологическое состояние, характеризующееся резким уменьшением или даже общим отсутствием жировой ткани в подкожной клетчатке. В последнем случае образование жировой ткани невозможно даже при полном отсутствии физической нагрузки, гимнастики и при обильном употреблении жирной пищи или еды, которая провоцирует образование подкожного жира (пиво, некоторые виды алкоголя, газированные напитки и т.п.). При этом мышечная масса остается в норме или даже увеличивается, что оптимально сказывается на телосложении.

Липогенез (жирообразование) – процесс образования жира в белой жировой ткани. Главными источниками жира служат хиломикроны (см.), липопотеины очень низкой плотности, синтезируемые гепатоцитами, и триацилглицеролы, синтезируемые самими адипоцитами из углеводов.

Липодистрофия (крайний вариант – липоатрофия) - аномальные изменения жировой ткани, которые приводят к ее частичной или общей потере. Метаболические нарушения, такие, как сахарный диабет, инсулинорезистентность, гипертриглицеролемия, стеатоз печени - лишь некоторые из тех, которые регулярно наблюдаются у пациентов, страдающих этим расстройством. Болезнь может привести к осложнениям, таким, как акантоз, синдром поликистозных яичников, гипертония и протеинурия, заболевания почек. Липодистрофия может быть как наследственной, так и приобретенной. В настоящее время самый распространенный тип липодистрофии наблюдается в категории пациентов, проходящих курс высокоактивной антиретровирусной терапии, используемой для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Липолиз - процесс расщепления жиров на составляющие их жирные кислоты и глицерол. Фермент триглицероллипаза расщепляет триацилглицеролы на диацилглицеролы и жирные кислоты. На следующей стадии активируются диглицероллипаза и моноглицероллипаза. В результате деятельности этих ферментов образуются конечные продукты липолиза - глицерол и жирные кислоты. В дальнейшем происходят циклические превращения молекул жирных кислот с отщеплением от них двухуглеродных производных КоА ($\text{CH}_3\text{-CO-SKoA}$) (β -окисление жирных кислот) или одноуглеродных производных КоА (α -окисление жирных кислот); протекание одного цикла окисления жирной кислоты сопровождается синтезом по одной молекуле ФАДН и НАДН. Липолиз является важнейшим энергетическим процессом в клетке, который обеспечивает синтез самого большого количества АТФ. Так, при окислении одной молекулы пальмитата образуется 131 молекула АТФ, две из которых используются для его активации.

Липопроотеинлипаза (ЛПЛ) - фермент класса липаз. ЛПЛ расщепляет триглицеролы самых крупных по размеру и богатых липидами липопроотеинов плазмы крови - хиломикронов и липопроотеинов очень низкой плотности (ЛОНП). ЛПЛ регулирует уровень липидов в крови, что определяет ее важное значение в атеросклерозе. ЛПЛ синтезируется в большинстве тканей организма кроме печени, где синтезируется специфическая печеночная липаза. Наиболее богаты липопроотеинлипазой сердце, скелетные мышцы и жировая ткань.

Липопроотеины очень низкой плотности (ЛОНП) - подкласс липопроотеинов плазмы крови. Образуются в печени из липидов и аполипопротеинов. В крови липопроотеины очень низкой плотности подвергаются частичному гидролизу и превращаются в липопроотеины промежуточной плотности. Размер частиц ЛОНП достигает 30—80 нм. Вместе с хиломикронами липопроотеины очень низкой плотности относятся к триацилглицерол-богатым липопроотеинам. Однако в отличие от хиломикронов, которые переносят экзогенные липиды (полученные организмом с пищей), ЛОНП транспортируют эндогенные липиды, в основном триглицеролы, синтезированные в печени.

Липотерапия — косметологический метод, представляющий собой введение специальных жирорастворяющих веществ в зоны отложений жира посредством инъекций. Компоненты, содержащиеся в этих веществах, проникая в жировые клетки, активизируют в них процессы разрушения жира. В результате жиры расщепляются и естественным

путем выводятся из организма. В состав препаратов для инъекций, применяемых для липотерапии, входят специальные лечебные коктейли, состав которых способствует улучшению структуры кожи, повышению ее гладкости, упругости и эластичности. В отличие от других процедур по удалению жировых отложений после липотерапии кожа не становится дряблой и не обвисает.

Липофиллинг - сложная методика коррекции возрастных изменений лица и контуров тела, суть которой заключается в трансплантации собственной жировой ткани пациента из одной зоны в другую. Разработкой методики липофиллинга занимаются пластические хирурги.

Липоцитарная саркома – злокачественная опухоль белой жировой ткани. По частоте занимает 2-е место (после фибросарком) среди злокачественных опухолей мягких тканей. Редко встречается у детей; частота их возникновения увеличивается с возрастом, достигая наивысшего уровня у людей 50-60 лет. Липосаркомы несколько чаще наблюдаются у мужчин. Они могут поражать любые участки тела, но все же чаще отмечаются на нижних конечностях, особенно на бедре и в области коленного сустава, а также в забрюшинном пространстве. Вторым по частоте местом локализации этих опухолей является плечо. Исключительно редко (единичные случаи) наблюдается развитие липосарком как из одиночных, так и из множественных липом.

Лифтинг (англ. lifting – подтягивание)- косметическая процедура по подтяжке кожи. Эффект лифтинга может достигаться как с помощью определенных косметологических процедур, так и при помощи пластической операции.

Лорикрин – см. Клеточная оболочка роговой чешуйки.

Мальабсорбция (от лат. *malus* - плохой и лат. *absorptio* - поглощение) - потеря одного или многих компонентов питательных веществ, поступающих в пищеварительный тракт, обусловленная недостаточностью их всасывания в тонкой кишке. Может быть первичной, наследственно обусловленной, развивающейся без очевидных причин, вторичной (приобретенной), либо возникающей при многих заболеваниях внутренних органов. Кроме этого, мальабсорбция может быть ятрогенной, т.е. искусственно созданной хирургическим путем с целью лечения морбидного ожирения. Первичная мальабсорбция развивается при генетически обусловленной энзимопатии: непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная непереносимость, нарушение абсорбции многих аминокислот (болезнь Хартнупа), нарушение всасывания витамина В₁₂ и (или) фолиевой

кислоты. Вторичная мальабсорбция возникает при панкреатитах, гепатитах, гастритах, энтеритах, целиакии, колитах и при некоторых заболеваниях питательной железы. Она встречается значительно чаще первичной мальабсорбции. Иногда мальабсорбция развивается на фоне ферментативной недостаточности, дисбактериоза, прогрессирующего истощения (анорексия), гиповитаминоза, малокровия (анемия), остеопороза и повышенной моторной функции кишечника.

Марантический отек – отек, возникающий при истощении организма, некоторых инфекционных болезнях, злокачественных опухолях. Он возникает на почве нарушения обмена веществ. При этом содержание белков в плазме крови резко снижается, что ведет к снижению онкотического давления, и жидкость уходит в ткани. Такие отеки сопровождаются существенным нарушением сердечной деятельности и застоем крови.

Меланоциты - отростчатые клетки базального слоя эпидермиса, синтезирующие пигмент черного цвета меланин и передающие его кератиноцитам. Клетки имеют хорошо развитые органеллы белкового синтеза. В них содержится ферменты ДОФА-оксидаза и тирозиназа, с помощью которых из аминокислоты тирозина образуется меланин. Он защищает клетки эпидермиса, особенно камбиальные, от мутационного влияния вредных факторов, и прежде всего ультрафиолета. Один меланоцит обслуживает около 40-50 кератиноцитов, и этот комплекс называют меланоцитарной единицей. Меланоциты имеют нейрोगлиальное происхождение, развиваясь из клеток ганглиозных пластинок (нервного гребня), совершающих в большом объеме миграционные процессы.

Менархе (др.-греч. μῆνῃ - месяц + ἀρχή - начало) - первое менструальное кровотечение. Менархе обычно происходит через 2–2,5 года после того, как происходят первые изменения в развитии груди (thelarche, телархе). С точки зрения медицины и социологии менархе - центральное событие в женском половом развитии, указывающее на способность организма к беременности. Наступает менархе у большинства девушек в среднем в 12—13 лет с разбросом от 9-11 до 15-17 лет). Время наступления зависит от физического развития организма, питания, перенесенных заболеваний, социально-бытовых условий и от множества других причин. Предвестниками менархе могут быть кажущиеся беспричинными изменения самочувствия девочки: утомляемость, слабость, возбудимость или приступы уныния, головные боли, головокружение, боли внизу живота, тошнота, боли в пояснице и др.

Мессенджер (от англ. messenger - связной, курьер) - посредник. Различают первичные мессенджеры (нейромедиаторы, гормоны, аутокоиды), передающие сигналы на клетку, и вторичные мессенджеры, малые сигнальные молекулы, компоненты системы передачи сигнала в клетке. Вторичные посредники являются компонентами каскадов передачи сигнала, быстро образуются и далее активируют эффекторные белки (протеинкиназы), которые опосредуют ответ клетки. К наиболее распространенным вторичным посредникам относятся цАМФ и другие циклические нуклеотиды, ионы кальция, оксид азота. Концентрация вторичных посредников в цитоплазме может быть повышена различными путями: активацией ферментов, которые их синтезируют, как, например, в случае активации циклаз, образующих циклические формы нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), либо путем открытия ионных каналов, позволяющих потоку ионов металлов, например, ионов кальция, войти в клетку. Эти малые молекулы могут далее связывать и активировать эффекторные молекулы - протеинкиназы, ионные каналы и разнообразные другие белки.

Метаболический синдром – синдром, характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые нарушают углеводный, липидный, пуриновый обмен, а также артериальная гипертензия.

Металлотионеин - семейство низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина. Белки локализируются на мембране аппарата Гольджи. Металлотионеины способны связывать как физиологические (цинк, медь, селен), так и ксенобиотические (кадмий, ртуть, серебро, мышьяк и др.) тяжёлые металлы. Связывание тяжёлых металлов обеспечивается наличием тиольных групп остатков цистеинов, которые составляют около 30% от всего аминокислотного состава. Металлотионеины были обнаружены в 1957 году при выделении белков, связывающих кадмий, из коркового вещества почек лошади. Хотя функции металлотионеинов полностью не выяснены, установлено, что эти белки участвуют в защите от интоксикации тяжелыми металлами, играют роль в регуляции физиологических тяжелых металлов цинка и меди и обеспечивают защиту от окислительного стресса. Большие количества этих белков синтезируются в печени и почках. Синтез зависит от уровня в пище цинка, меди и селена, а также аминокислот гистидина и цистеина.

Монолокулярные адипоциты – белые адипоциты, содержащие липиды в виде одной капли. Такие адипоциты преобладают в белой жировой ткани.

Морфогенетический белок кости (МБК7) - группа факторов роста (известны также как цитокины). Первоначально открыты благодаря их способности воздействовать на формирование кости и хряща. Сейчас показано, что белки МБК - одна из основных групп морфогенетических сигнальных белков, которые регулируют развитие тканей организма. Важность МБК иллюстрируется тем, что нарушения их работы связаны с многочисленными патологиями. Особенно часто нарушения регуляции сигнальной системы МБК встречаются при раковых заболеваниях. Например, отсутствие сигнализации от МБК - важный фактор развития рака толстой кишки, а переизбыток МБК-сигналов может стать причиной воспаления пищевода, провоцирует возникновение "пищевода Баррета" и, таким образом, играет важную роль в проявлении аденокарциномы пищевода. В недавних исследованиях было установлено, что превращение клеток-предшественников бурых адипоцитов, находящихся в развивающейся поперечнополосатой мышечной ткани, регулирует МБК7.

Мультилокулярные адипоциты – прежде всего это бурые адипоциты, содержащие липиды в виде множества капель. Подобная форма распределения липидов возможна также в белых адипоцитах при голодании и превращении этих клеток в фибробластоподобные клетки.

Нарколепсия (от др.-греч. νάρκη - оцепенение, сон и λήψις - приступ); синонимы: **болезнь Желино**, **эссенциальная нарколепсия** - заболевание нервной системы, относящееся к гиперсомниям. Характеризуется дневными приступами непреодолимой сонливости и приступами внезапного засыпания, приступами катаплексии, т.е. внезапной утраты мышечного тонуса при ясном сознании, нарушениями ночного сна, появлениями гипнагогических (при засыпании) и гипнапомпических (при пробуждении) галлюцинаций. Иногда отмечается кратковременная парализованность тела сразу после пробуждения.

Нативный (от лат. *nativus* - врожденный) - в биологии - находящийся в природном состоянии, не модифицированный, сохранивший структуру, присущую ему в живой клетке (напр., нативный белок).

Нейропатия – нарушение структуры нервной ткани при действии различных неблагоприятных факторов. Диабетическая полинейропатия возникает вследствие нарушения углеводного обмена и повышенной концентрации глюкозы в крови. Патологический процесс затрагивает все нервные волокна: чувствительные, двигательные и вегетативные. В зависимости от степени поражения определённых волокон наблюдаются

различные варианты диабетической нейропатии: сенсорная (чувствительная), сенсомоторная, вегетативная (автономная). Различают центральную и периферическую нейропатию.

Нейропептид Y (NPY) - нейропептид, состоящий из 36 аминокислот. Играет роль нейротрансмиттера в мозге и в вегетативной нервной системе людей. В вегетативной нервной системе синтезируется в основном нейронами симпатической нервной системы и обладает сильным сосудосуживающим эффектом, а также вызывает рост жировой ткани. В головном мозге он производится в различных участках, включая гипоталамус, и выполняет несколько функций, в том числе: увеличивает потребление пищи, накопление жира, уменьшает тревожность и стресс, восприятие боли, регулирует циркадные ритмы, снижает добровольное потребление алкоголя, артериальное давление.

Несократительный термогенез – один из механизмов термопродукции. Осуществляется путем активации симпатической нервной системой метаболических процессов и повышения уровня тиреоидных гормонов в крови, разобщающих окислительное фосфорилирование и дыхание. Особенно большое значение имеет *несократительный термогенез* у новорожденных, а также у мелких млекопитающих животных, у которых ускорение теплообразования происходит не только за счет возрастания общей метаболической активности в других тканях и органах, но и, прежде всего, в результате высокой скорости окисления жирных кислот в бурой жировой ткани. Окисление жирных кислот в ней осуществляется без значимого синтеза макроэргов и, таким образом, с максимально возможным образованием теплоты. У взрослого человека при несократительном термогенезе уровень теплопродукции может быть увеличен примерно в три раза по сравнению с уровнем основного обмена.

Ожирение (лат. *adipositas* - **ожирение** и лат. *obesitas* - **буквально: полнота, тучность, откормленность**) - отложение жира, увеличение массы тела за счёт жировой ткани. В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое обменное заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела преимущественно за счёт чрезмерного накопления жировой ткани, сопровождающееся увеличением количества случаев общей заболеваемости и смертности населения. Заболеваемость ожирением в цивилизованном обществе резко растёт, несмотря на отсутствие изменений в генетическом пуле, то есть независимо от наследственных факторов.

Ожирение морбидное - патологическое состояние увеличенной массы тела, при котором человек весит как минимум **на 45 килограммов больше** своего идеального веса или больше его в два и более раза. Более точно определить наличие у пациента морбидного ожирения можно путем определения **ИМТ (Индекс Массы Тела)**, который вычисляется по формуле: **показатель веса в килограммах делится на показатель роста в метрах, возведенный в квадрат**. Показатель ИМТ менее 16 означает выраженный недостаток массы тела, от 16 до 18 – дефицит массы тела, от 18 до 25 – значение нормы, от 25 до 30 – избыточная масса (предожирение), от 30 до 35 – ожирение первой степени, от 35 до 40 – вторая степень ожирения, от 40 и более – третья степень или морбидное ожирение. Патологическое ожирение вполне справедливо называют эпидемией XXI века. Его распространенность чревата потенциальными рисками для здоровья населения большинства экономически развитых стран. Несомненным лидером в этом печальном соревновании является США, где избыточная масса тела отмечается у 60% населения, а ожирение – у 27%. В Западной Европе ожирением страдают 25% женщин и 20% мужчин. В России 40% имеют избыточную массу тела, из них 6 % страдают морбидным ожирением. 2/3 белорусов имеют избыточный вес. При этом жители Беларуси превосходят по полноте все страны бывшего СССР. 63,7% мужчин и 69,9% женщин Беларуси имеют лишний вес, а 32,2% женщин и 16,2% мужчин страдают ожирением.

Оксид азота, NO (монооксид азота) — бесцветный газ, незначительно растворим в воде. Не взаимодействует с водой, растворами кислот и щелочей. Оксид азота - очень реакционное соединение, может вступать в реакции присоединения с рядом солей (нитрозосоли), с галогенами (напр., нитрозилхлорид NOCl), органическими соединениями. При обычной температуре NO соединяется с кислородом с образованием NO₂. NO получают каталитическим окислением аммиака при производстве азотной кислоты. В организме человека и животных оксид азота синтезируется преимущественно эндотелиоцитами из аминокислоты L-аргинина под влиянием NO-синтазы. Физиологическими факторами, стимулирующими синтез NO, являются: "напряжение сдвига" (скользяще-прижимающее воздействие потока крови на сосудистую стенку, которое прямо пропорционально скорости кровотока); ряд гормонов и аутокоидов (брадикинин, гистамин, серотонин, тромбин). Эффектами NO являются: вазодилатация, подавление пролиферации, подавление агрегации тромбоцитов и уменьшение риска тромбоза, снижение активности лейкоцитов, иммунных реакций, воспаления. При хронической сердечной недостаточности выработка оксида азота существенно подавляется.

Оментин (интелектин) – один из адипоцитокинов. Открыт недавно, поэтому эффекты, вызываемые им в организме, еще изучены недостаточно. Однако установлено, что он влияет на углеводный обмен, увеличивает поглощение глюкозы тканями, опосредованное инсулином, подавляет воспалительную реакцию и ангиогенез, расширяет артерии, снижая артериальное давление. У взрослых людей уровень оментина в плазме и экспрессия его гена снижаются при ожирении.

Орексин (гипокретин) - название двух нейропептидов, независимо обнаруженных двумя группами исследователей в 1998 году. Два орексина, А и Б, имеют 50-процентную гомологию аминокислотной последовательности. Орексины синтезируются сравнительно небольшой популяцией клеток латерального гипоталамуса (около 50000), аксоны которых связаны практически со всеми регионами мозга. Они найдены у всех позвоночных, при этом у них обнаруживается практически одинаковый аминокислотный состав, что указывает на их раннее появление в эволюции позвоночных. Поскольку эти гормоны влияют на аппетит и были выявлены в латеральном гипоталамусе, связанном с регулировкой аппетита, ученые предложили назвать эти гормоны **орексинами** (от греческого *ορεξις* – аппетит). При дефиците орексинов у мышей возникает ожирение, обусловленное неспособностью белых преадипоцитов дифференцироваться в бурые адипоциты. Одновременно в БурЖТ снижается термогенез. Дифференциация бурой жировой ткани у этих мышей может быть восстановлена при помощи инъекций орексина. Считается, что недостаток орексинов в мозге приводит к развитию **нарколепсии** (см. статью).

Панникулит - воспаление подкожной жировой клетчатки, развивающееся в жировых дольках или в междольковых перегородках.

«Парадокс ожирения» - установленный на основании почти 100 исследований с участием около трех миллионов человек факт, свидетельствующий о том, что люди, страдающие лишним весом или небольшим ожирением, на 6% менее подвержены риску преждевременной смерти, чем обладатели идеальной фигуры. Вместе с тем, значительное ожирение все же повышает риск ранней смерти на 30%. Идею о том, что лишний вес может быть признаком более крепкого здоровья, окрестили «парадоксом ожирения», хотя об ожирении как таковом речи не идет.

Липосакция - косметологическая или бариатрическая операция для изменения хирургическим путем характера отложения жира на определенном участке (или нескольких участках) тела, например, на животе, бедрах, ягодицах. При этом липосакция на самом деле не

является методом лечения ожирения, так как не воздействует на патогенез этого заболевания и не позволяет удалять значительные количества жира. Однако визуальный эффект липосакции для фигуры может быть более значительным, чем при потере такой же массы жира другими способами.

«Пенистые» (ксантомные) клетки - накопившие эфиры холестерина макрофаги. Предполагается, что макрофаги, которые, как известно, возникают из моноцитов крови, становятся пенистыми клетками за счет захвата, гидролиза и реэстерификации эфиров холестерина, присутствующих в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП). По мере того, как макрофаг перегружается холестерином, синтез и функция собственных ЛПНП-рецепторов моноцитов подавляется. До сих пор не удавалось трансформировать моноциты в пенистые клетки, просто инкубируя моноциты с нативными ЛПНП *in vitro*.

Перидерма – надбазальный слой клеток в развивающемся эпидермисе. Временная структура, которая служит первым барьером эмбриона. Она существует в течение всего процесса стратификации (у человеческого плода перидерма существует от 5-й недели до 6 месяца внутриутробного развития) развития. После перидерма отторгается, а клетки глубокого базального слоя усиленно делятся, в результате чего эпидермис становится многослойным, его верхние клетки заменяются корнеоцитами и формируют роговой слой.

Пероксисомальные активаторы (PPAR-γ, или фактор транскрипции - рецептор, активизирующий пролиферацию пероксисом- γ (PPAR-γ), - фактор, участвующий в процессах метаболизма липидов, глюкозы, дифференцировке адипоцитов, воспалении, опухолевом росте. В норме его содержание одинаково во всех адипоцитах, тогда как при ожирении его уровень в 2 раза выше в подкожно-жировой клетчатке по сравнению с висцеральными адипоцитами. Дальнейшие исследования механизмов его действия позволили синтезировать ряд препаратов — лигандов PPAR-γ. К этим препаратам относятся тиазолидиндионы (инсулинсенситайзеры, глитазоны), применение которых не только значительно повышает чувствительность тканей к инсулину, но и нормализует многие патофизиологические проявления метаболического синдрома. PPAR-γ управляют транскрипцией значительного количества генов, в том числе тех, которые кодируют митохондриальные, пероксисомальные и некоторые микросомальные ферменты метаболизма жирных кислот в печени.

Плазматические капилляры – кровеносные капилляры, в которых содержится плазма крови без форменных элементов. В капиллярной сети присутствуют капилляры трех типов, различающиеся между собой лишь функционально. При этом в различное время любой капилляр может переходить в одну из форм: **функционирующий**, в котором циркулирует цельная кровь, **плазматический** (в нем содержится плазма без форменных элементов) или **закрытый** капилляр, не содержащий крови. Можно встретить и переходные формы, как, например, плазматические капилляры, в которых проходят единичные эритроциты, или же частично суженные капилляры. В них наблюдается лишь изменение скорости кровяного тока, а затем уменьшается или увеличивается количество крови.

Полифагия - чрезмерное потребление пищи. Развивается большей частью в связи с расстройствами центральной и периферической нервной системы, а также при усиленном усвоении питательных веществ (бурный рост молодого организма, после длительного голода и др.) или при заболеваниях, сопровождающихся увеличенной потребностью организма в питательных веществах (сахарный диабет, тиреотоксический зоб и др.). Полифагия может являться одним из симптомов опухоли мозга, а также встречается у больных с истерией, психическими заболеваниями, неврозами желудка, при повышенной секреции и кислотности желудочного сока. Иногда чувство голода достигает крайней степени - так называемая **булимия**.

Преадипоциты – предшественники жировых клеток, фибробластоподобные клетки, развивающиеся из мезенхимы.

Прогрессиентное (лат. *pro-gredior* - идти дальше, продвигаться) **развитие болезни** - развитие болезни с нарастанием симптоматики.

Простагландины - группа биологически активных веществ липидной природы. Вместе с тромбоксанами и простациклинами образуют подкласс простаноидов, которые, в свою очередь, входят в класс эйкозаноидов. Впервые простагландины были выделены в 1935 году шведским физиологом У. фон Ойлером из семенной жидкости. Термин происходит от названия предстательной железы (*glandula prostatica*). Позднее было показано, что простагландины синтезируются во многих других тканях и органах. В 1975 году Дж. Вейн обнаружил, что аспирин является ингибитором синтеза простагландинов. На этом основано его противовоспалительное действие, поскольку простагландины являются активными участниками воспалительного процесса. За исследование простагландинов он, а также шведские биохимики С. Бергстрем и Б. Самуэльсон получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Являясь аутокринными и паракринными медиаторами, простагландины воздействуют на многие клетки и ткани животного организма.

Простациклины - высокоактивные метаболиты арахидоновой кислоты. Вместе с простагландинами и тромбоксаном A₂ образуют подкласс протанойдов и вместе с лейкотриенами входят в класс эйкозаноидов. Образуются в эндотелиальных клетках в результате эндопероксидации простагландинов. Простациклин (PGI₂) впервые был обнаружен S.Buntig и C.Pace-Asciak в 1976 году в аорте быка и желудке крысы. Структура простациклина была установлена R.Johnson и др. в том же году. Простациклины резко подавляет агрегацию тромбоцитов, но, в отличие от оксида азота, не влияют на их адгезию. В результате простациклины задерживают образование тромбов, вызывая расширение кровеносных сосудов. Одновременно они являются сильными вазодилаторами, действующими практически на все типы гладкомышечных клеток. Оба эти свойства простациклинов связаны с их способностью активировать аденилатциклазу через взаимодействие со специфическими рецепторами. Кроме того, простациклины способны ингибировать всасывание ионов натрия в прямых проксимальном и дистальном отделах нефронов почки.

Протеин агутти – разновидность адипоцитокинов. Это белок, родственник протенину грызунов агутти, который у них служит центральным антагонистом α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ) и препятствует развитию темной окраски шерсти, способствуя синтезу феомеланина, придающего волосам рыжеватый цвет. Гомолог агутти-протеина у людей блокирует в гипоталамусе рецепторы α -МСГ, что ведет к торможению анорексигенного лептин-зависимого эффекта α -МСГ, обуславливает лептинорезистентность гипоталамуса и вызывает полифагию и ожирение. При метаболическом синдроме продукция этого белка в адипоцитах нарастает. Обнаружен синдром, при котором тяжелое ожирение сочетается с рыжим цветом волос. Заболевание обусловлено мутацией, при которой нарушается связывание антагониста белка агутти (α -МСГ) с гипоталамическими рецепторами. Помимо жировой ткани протеин агутти присутствует в гипоталамусе.

Протеин, стимулирующий ацетилирование – разновидность адипоцитокинов. Ацетилирование – один из процессов, осуществляющих обезвреживание токсических веществ и ксенобиотиков. БелЖТ посредством продукции протеина, стимулирующего ацетилирование, помогает избавиться организму от токсических веществ и ксенобиотиков. Одновременно она косвенно участвует в обеспечении на нормальном уровне процессов биосинтеза белков в организме. Эти протеины являются факторами развития

инсулинорезистентности. Поскольку ацетилирование и окисление играют критическую роль в метаболизме жирных кислот, это может приводить к развитию инсулинорезистентности и возникновению сахарного диабета II типа. Описано влияние сахароснижающих препаратов на систему метаболизма ксенобиотиков.

Пубертатный период (период полового созревания) - период, когда в физическом состоянии подростка происходят резкие изменения, в частности, резкое ускорение роста, формирование вторичных половых признаков. У девочек появляются менструации (**менархе**), у мальчиков - эякуляция. Одновременно в этот период происходят важные изменения в психике подростка. Процесс полового созревания длится от полутора до шести лет. Программа физических изменений, которые происходят в течение пубертатного периода, закладывается во внутриутробном периоде, когда определяются будущие функции гипоталамуса и гипофиза.

Резистин - см. Семейство резистина.

Ремоделирование кардиомиоцитов, ремоделирование сердца - структурно-геометрические изменения, возникающие под действием патологического фактора и приводящие физиологическую и анатомическую норму к патологии. Основные геометрические типы ремоделирования левого желудочка связаны с условиями, в которых они формируются. Перегрузка давлением (стеноз аортального клапана, артериальная гипертензия) приводит к увеличению числа саркомеров и толщины кардиомиоцитов, толщины стенок и формированию концентрического типа геометрии левого желудочка. Объемная перегрузка (клапанная регургитация) вызывает увеличение длины кардиомиоцитов, уменьшение толщины стенок, увеличение объема и формирование эксцентрического типа геометрии левого желудочка. Термин «ремоделирование сердца» введен в литературу N.Sharp в конце 70-х гг. для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после острого инфаркта миокарда. В буквальном смысле ремоделирование – это процесс изменения существующей структуры, ее переустройство или дополнение чем-либо.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) - гормональная система человека и млекопитающих, которая регулирует кровяное давление и объем крови в организме. Ренин-ангиотензин альдостероновый каскад начинается с биосинтеза ренина в юктагломерулярных клетках приносящих и в меньшей степени – выносящих артериол почечных клубочков. Ренин, образуемый в секреторных гранулах, в дальнейшем выделяется в

кровоток, причем этот процесс резко стимулируется повышенным артериальным давлением. Ренин стимулирует превращение ангиотензиногена печени в инертный ангиотензин I, который гидролизруется ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) и превращается в мощный биологически активный вазоконстриктор ангиотензин II. АПФ представляет собой экзопептидазу и секретируется в основном эндотелием легких и почек. Наряду с вазоконстрикцией ангиотензин II стимулирует продукцию клубочковой зоной коры надпочечников альдостерона, вызывающего задержку в организме воды. Эти два эффекта приводят к повышению артериального давления.

Реэстерификация – процесс образования триацилглицеролов из жирных кислот и глицерола. Ферменты, необходимые для синтеза жира, присутствуют в разных тканях, особенно в печени, жировой ткани и кишечнике. Однако в жировой ткани человека отмечается относительно низкая скорость образования жирных кислот. Синтез жирных кислот у человека происходит в основном в печени, откуда они высвобождаются в составе триацилглицеролов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Последние служат средством транспорта триглицеридов в жировую ткань, где липопротеиновая липаза катализирует их гидролиз до свободных жирных кислот и глицерола, проникающих в адипоцит. В жировых клетках протекает реакция реэстерификации между образованным из глюкозы глицерол-3-фосфатом и приносимыми липопротеинами жирными кислотами. Таким образом, синтетическая функция жировой ткани заключается прежде всего в образовании глицерол-фосфата, тогда как превращение ацетил-СоА в длинноцепочечные жирные кислоты происходит в печени.

Селектины – белки из семейства молекул клеточной адгезии. Селектины являются трансмембранными гликопротеинами и состоят из единственной полипептидной цепи. Имеют характерное сходство с лектинами типа С. Селектины связываются с олигосахарами и, таким образом, могут рассматриваться как тип лектинов (отсюда название).

Семейство резистина – совокупность протеинов, относящихся к адипоцитокинам. Включает резистин, синтезируемый почти исключительно адипоцитами, и белки, сходные с резистином, образуемые клетками стромы белой жировой ткани молочной железы, сердца, лёгких, языка, скелетной мышцы, а также соединительнотканью клетками кишечника, преимущественно толстого. Кроме того, одна из разновидностей белков, подобных резистину, синтезируется гемопоэтическими клетками костного мозга, селезёнки, гранулоцитами периферической крови, лёгкими.

Свое название резистин получил из-за способности вызывать резистентность тканей к действию инсулина. Эта способность реализуется, по-видимому, на уровне подавления внутренней активности транспортеров глюкозы. Способствует развитию ожирения. Участвует в индукции жирового гепатоза (стеатоза) печени. Стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов и воспалительный процесс в целом. Предопределяет риск появления у пациентов сердечной недостаточности, снижает способность сердца крысы сокращаться.

Синдром гиперкортицизма (синдром Иценко-Кушинга, кушингоид) - группа заболеваний, при которых происходит длительное хроническое воздействие на организм избыточного количества гормонов коры надпочечников, независимо от причины, которая вызвала повышение количества этих гормонов в крови.

Синдром гиперпродукции липотропина (гипермускулярная липодистрофия, липоатрофический диабет, синдром генерализованной липодистрофии) - заболевание, при котором существенно возрастает синтез и секреция аденогипофизом липотропных гормонов. Синдром встречается главным образом у женщин и проявляется в большинстве случаев в возрасте до 40 лет. Периферическая и висцеральная жировая ткань у больных практически отсутствует, сохраняется только жировая клетчатка на ладонях и подошвах, в ретроорбитальной, эпидуральной или параартикулярных областях, а при приобретенных формах - на лице. Тем не менее, у некоторых больных отмечается избыточное отложение подкожного жира в области лица и шеи. Для синдрома гиперпродукции липотропина характерны выраженная гиперлипидемия и гипергликемия на фоне значительной гиперинсулинемии, однако сахарный диабет при этом редко осложняется кетоацидозом. Гиперлипидемия приводит к развитию тяжелого стеатоза печени, прогрессирующего в цирроз, а также атеросклероза. Характерны мышечная гипертрофия и висцеромегалия, которые обусловлены выраженной персистирующей эндогенной гиперинсулинемией. Естественная продолжительность жизни больных составляет 35—50 лет. Основными причинами смерти являются цирроз печени и атеросклеротические поражения сосудов (инфаркт миокарда, ишемический инсульт).

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ); синдром Штейн-Левенталя - полиэндокринный синдром, сопровождающийся нарушениями функции яичников, поджелудочной железы с гиперсекрецией инсулина, коры надпочечников с гиперсекрецией надпочечниковых андрогенов, гипоталамуса и гипофиза. В яичниках

отсутствует фермент ароматаза, который превращает андрогены в эстрогены. Характерно утолщение белочной оболочки яичников. При этом нарушается овуляция и на месте фолликулов образуются кисты с явлениями атрофии.

Синдром Кушинга – см. Синдром гиперкортицизма.

Сократительный термогенез - образование тепла, происходящее в скелетных мышцах при их тоническом или тетаническом сокращении. Является наиболее значимым механизмом теплообразования у взрослого человека.

Соматомедин – см. Инсулиноподобный фактор роста 1.

С-реактивный белок - белок плазмы крови, относящийся к группе белков **острой фазы**. Концентрация этих белков повышается при воспалении. Белок играет защитную роль, связывая бактериальный полисахарид *Streptococcus pneumoniae*. С-реактивный белок используется в клинической диагностике наряду с СОЭ как индикатор воспаления.

Стрии (от лат. *striae* — полосы;), **растяжки, атрофия кожи полосовидная, полосовидная атрофодермия** - своеобразная атрофия (дефект) кожи в виде узких волнистых полос разной ширины, имеющих окраску от белой до красно-фиолетовой, локализирующихся преимущественно в местах наибольшего растяжения кожи. Возникают как результат микротравм кожи и подкожной клетчатки. Как правило, к растяжкам имеется генетическая предрасположенность. Стрии не причиняют физических неудобств и со временем обесцвечиваются. Однако они имеют косметические неудобства. Обычно стрии локализуются на груди, животе, бедрах и ягодицах, но у спортсменов, которые быстро наращивают мышечную массу, могут появиться также на внутренней стороне руки и плечах.

Смешанный тип ожирения – тип ожирения, при котором жировые отложения равномерно распределяются по всему телу.

Стратификация эпидермиса – образование в эпидермисе характерных для него слоев. Возникает в результате дифференцировки кератиноцитов и перемещения их в вертикальном направлении. Осуществившись впервые в эмбриональном периоде, стратификация в эпидермисе продолжается всю жизнь, являясь одним из факторов его гомеостаза

Структурные липиды – все липиды, не относящиеся к триацилглицеролам. Основными структурными липидами, которые входят в состав мембран животных клеток, являются глицеролфосфолипиды, в основном фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, а также холестерол, что увеличивает их непроницаемость. Отдельные ткани могут быть выборочно обогащены другими классами мембранных липидов, например, нервная ткань содержит большое количество сфингофосфолипидов, в частности сфингомиелина, а также сфингогликолипидов. В мембранах растительных клеток холестерол отсутствует, однако встречается другой стероид -эргостерол.

Теломеры (от др.-греч. τέλος - конец и μέρος - часть) - концевые участки хромосом. Теломерные участки хромосом характеризуются отсутствием способности к соединению с другими хромосомами, препятствуют соединению их друг с другом или с их фрагментами и выполняют защитную функцию. С возрастом происходит уменьшение длины теломеров, что, как считают, может обуславливать процесс старения.

Термогенез - выработка организмом тепла для поддержания постоянной температуры тела и обеспечения работы всех его систем, от функционирования внутриклеточных процессов и до обеспечения кровообращения, переваривания пищи, перемещения в пространстве и т.д. Подразделяется на **сократительный** и **несократительный** термогенез (см. соответствующие статьи). Термогенез можно стимулировать потреблением белковой и углеводистой пищи (но не сахара). Жиры, напротив, не способствуют термогенезу. Кроме того, термогенез стимулируют кофе, зеленый чай и красный перец.

Термогенин (разобщающий белок1, РБ1; Thermogenin, uncoupling protein 1 или UCP1) - разобщающий белок, обнаруженный в митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани. Разобщает окислительное фосфорилирование и дыхание и способствует рассеиванию энергии в виде тепла. Используется в качестве основного механизма продукции тепла у новорожденных и у млекопитающих, впавших в спячку.

Тиазолидиндионы - лиганды PPAR γ -рецепторов (см. статью **Пероксисимальные активаторы**).

Тимоциты – Т-лимфоциты, претерпевающие антигеннезависимую дифференцировку в тимусе.

Тинкториальные свойства гистологических структур - способность гистологических структур окрашиваться теми или иными гистологическими красителями.

Триацилглицеролы (ТАГ, триглицериды, нейтральные жиры) – наиболее распространенные липиды организма человека. На их долю приходится до 23% общей массы человека.

Триггер (англ. trigger — спусковой крючок) – в биологии вещества, которые запускают определенные процессы, заданные команды.

Тромбоксаны - представители семейства эйкозаноидов. Наиболее значимыми для организма являются тромбоксан А₂ и тромбоксан В₂. Последний является метаболитом тромбоксана А₂. Название этих веществ связано с ролью тромбоксанов в процессе свертывания крови. Тромбоксан А₂ синтезируется активированными тромбоцитами. Стимулирует активацию новых тромбоцитов и их агрегацию. Агрегация тромбоцитов достигается повышением уровня экспрессии гликопротеинового комплекса GP IIb/IIIa на их мембранах. Циркулирующий фибриноген связывается с этим комплексом, укрепляя тромб. Тромбоксаны являются функциональными антагонистами простаглицлинов (см. Простаглицлины). Изменения в соотношении концентраций тромбоксана и простаглицлина обнаруживаются при многих заболеваниях. Такие болезни, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ревматизм, гипертоническая болезнь, сопровождаются артериальными и венозными тромбозами, являющимися следствием увеличенного синтеза тромбоксана по сравнению с синтезом простаглицлина. У пациентов с артериальным тромбозом, глубоким венозным тромбозом тромбоциты обладают повышенной способностью синтезировать тромбоксан по сравнению с тромбоцитами здоровых людей. Широко используемый препарат аспирин ингибирует циклооксигеназу, что снижает образование предшественника тромбоксана в тромбоцитах. Длительное назначение малых доз аспирина приводит к снижению агрегационных способностей тромбоцитов. Назначение аспирина снижает частоту случаев возникновения инфаркта миокарда. Однако одним из побочных эффектов аспирина являются чрезмерные кровотечения, возникающие из-за дефицита тромбоксана.

Фактор D системы комплемента (адипсин) – адипоцитокин, фермент, сериновая протеаза альтернативного пути комплемента. Имеет молекулярную массу 24 кДа и синтезируется в виде одноцепочечной молекулы-предшественника. Фактор D не требует для проявления своей протеолитической активности энзиматического расщепления. Он высоко

специфичен и расщепляет фактор В, связанный с С3b компонентом комплемента, что приводит к образованию фермента С3bBb. Фактор D является ускоряющим звеном С3-конвертазного фермента альтернативного пути активации системы комплемента. Являясь составной частью этого пути, адипсин участвует в гуморальном иммунитете. В жировой ткани Фактор D вырабатывается в большом количестве, что свидетельствует о ее роли в иммунной системе. Кроме того, фактор D играет роль в жировой ткани, отличную от его роли в качестве белка системы комплемента. Он является антагонистом лептина, стимулируя центр голода в гипоталамусе. У лиц с метаболическим синдромом при пищевом цикле «голод–насыщение» может нарушаться нормальное чередование выделения адипоцитами лептина и адипсина. Кроме того, этот фактор стимулирует транспорт глюкозы и накопление триацилглицеролов в адипоцитах, а также ингибирует липолиз. В норме уровень фактора D в человеческой ЭДТА плазме составляет $1.05 (\pm 0.27)$ мкг/мл. У здоровых людей фактор D быстро элиминируется почками. У больных с хронической почечной недостаточностью уровень фактора D повышен до $4.35 (\pm 3.03)$ мкг/мл, а в терминальной (уремической) стадии – до $12.1 (\pm 3.53)$ мкг/мл.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- γ , кахектин) - англ. tumor necrosis factor, TNF) - адипоцитокин, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию крови, устойчивость к инсулину, функционирование сосудистого эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, γ -интерферона, активирует лейкоциты; один из важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов. Впервые был обнаружен в сыворотке мышей, которым были введены БЦЖ и эндотоксин. Избыточная продукция ФНО вызывает расстройства гемодинамики (снижает сократимость миокарда, минутный объем крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров). Позднее было установлено, что этот цитокин играет значимую роль в патогенезе ожирения, способствуя развитию инсулинорезистентности, преимущественно в жировой ткани. Поскольку ФНО- γ регулирует уровень липидов в крови, это определяет его важное значение в развитии атеросклероза. ФНО, действуя на «рецепторы смерти», расположенные на плазмолемме клеток, запускает в них программу апоптоза. Это в первую очередь относится к стареющим и трансформированным (мутантным) клеткам. Отсюда появилось второе название этого цитокина. ФНО- α обладает выраженным антипролиферативным эффектом на клетки. Он стимулирует синтез интерлейкина-6 (ИЛ-6) и лептина и снижает секрецию адипонектина. Под его влиянием снижается экспрессия ГЛЮТ-4 (переносчика глюкозы-4) в мышечной и жировой тканях. ФНО-

α участвует в патогенезе онкологических заболеваний, сахарного диабета II типа, ишемической болезни сердца. Он играет роль в развитии **ангиопатии** и **нейропатии** при сахарном диабете, причем это влияние более выражено на чувствительные, чем на двигательные волокна. Избыток ФНО- α может вызвать также нарушение фертильности.

Фактор транскрипции PGC-1 α - белок, продуцируемый в бурой жировой ткани, сердце, скелетных мышцах и почках и участвующий в метаболических процессах перечисленных органов. Увеличение уровня этого вещества в тканях происходит при физических упражнениях на выносливость. Это приводит к увеличению мышечной массы и силы мышц. Одновременно подавляется развитие ожирения и сахарного диабета II типа, а также старение организма. При увеличении количества PGC-1 α в клетках в условиях повышенной мышечной нагрузки он перемещается из цитоплазмы в ядро и запускает экспрессию ряда других факторов транскрипции. Затем эти факторы активируют гены ядерного и митохондриального геномов, необходимые для построения митохондрий. В частности, в митохондриях PGC-1 α активирует гены митохондриального генома через митохондриальный специальный фактор транскрипции Tfam. Последний активирует только гены митохондриального генома. Образование большого количества митохондрий способствует существенному увеличению мышечной массы и силы мышц. Кроме того, PGC-1 α стимулирует увеличение в мышцах количества белка FNDC5, распад которого приводит к образованию гормона ирисина (**см.**), обеспечивающего превращение БелЖТ в БурЖТ.

Фертильность (лат. *fertilis* - **плодородный**, **плодовитый**) - способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство. Противоположно понятию «стерильность».

Фибринолиз (от лат. *fibra* - **волокно** и греч. *lysis* - **разложение, растворение**) - процесс растворения тромбов и сгустков крови, неотъемлемая часть системы гемостаза, всегда сопровождающая процесс свертывания крови и стимулируемая факторами, принимающими участие в данном процессе. Является важной защитной реакцией организма и предотвращает закупорку кровеносных сосудов сгустками фибрина. Фибринолиз способствует также реканализации сосудов после прекращения кровотечения. Включает в себя расщепление фибрина под воздействием плазмина, присутствующего в плазме крови в виде неактивного предшественника - плазминогена. Последний активируется одновременно с началом процесса свертывания крови.

Фиброангиолипома – разновидность липомы, доброкачественной опухоли белой жировой ткани; липома, в которой сильно развит сосудистый компонент.

Фибробластоподобные клетки – малодифференцированные фибробласты. Имеют веретеновидную форму с нечетко выраженной цитоплазмой и овальными или веретенообразными ядрами. Являются предшественниками фибробластов, хондробластов, остеобластов и белых адипоцитов. Располагаются возле кровеносных сосудов (чаще сосудов микроциркуляторного русла), в связи с чем называются также периваскулярными клетками.

Фибролипома – доброкачественная опухоль, состоящая из зрелой белой жировой и плотной волокнистой соединительной (фиброзной) тканей, сочетание которых в опухоли может быть различным. Размеры опухоли могут достигать 10 см. Опухоль чаще располагается на бедрах, голених, ягодицах в виде одиночных или множественных узлов плотной консистенции. Цвет ее соответствует цвету кожи. Иногда может быть болезненной. Встречается одинаково часто среди мужчин и женщин.

Филаггрин – белок, вызывающий агрегацию кератиновых тонофиламентов в кератиноцитах эпидермиса при его ороговении. Раньше он назывался «белок, богатый гистидином». Этот белок вызывает агрегацию кератиновых филаментов. Биосинтез филагрина осуществляется в зернистом слое с участием специфической и-РНК. Филаггрин обладает кислотными свойствами и отличается сильной степенью фосфорилирования. По мере синтеза он накапливается в виде кератогиалиновых гранул и существует до тех пор, пока плотно упакованный кератин не стабилизируется прочными дисульфидными связями. Как только это произойдет, филаггрин в корнеоцитах рогового слоя распадается до свободных аминокислот. Интересна их функция в корнеоците: свободные аминокислоты поддерживают в нем на высоком уровне осмотическое давление, что вызывает приток воды, которая сохраняется в роговых чешуйках даже при понижении влажности внешней среды. Совокупность аминокислот, образующихся при распаде филагрина, называется естественным увлажняющим фактором эпидермиса (Natural moisturizing factor, NMF). Аккумулированная вода придает чешуйкам упругость и механическую прочность. Кроме того, аминокислота гистидин превращается в роговых чешуйках в урокановую кислоту, участвующую в защите кожи от ультрафиолетовых лучей. Все эти превращения филагрина и входящих в него аминокислот происходят при участии ферментов, что противоречит укоренившемуся представлению о роговой чешуйке как о мертвой клетке. Скорость

трансформации филаггрина в NMF регулируется аспартат-протеазой (катепсином). На активность этой протеазы оказывает влияние влажность окружающей среды. Чем она выше, тем больше скорость образования естественного увлажняющего фактора.

Филлер (от англ. *filler* - наполнитель) - препараты-наполнители для сглаживания рельефа кожи, которые вводятся прямо под морщины с помощью иглы. Филлеры, имея родственный дерме состав, восполняют утраченный тканевый объем, убирают морщины, повышают упругость и эластичность кожи, стимулируют ее регенерацию и омоложение. Одним из примеров филлеров может служить крем Радиесс. Это филлер последнего поколения, состоящий из микросфер гидроксиапатита кальция, которые равномерно распределены в геле. Радиесс представляет собой инъекционный препарат, позволяющий обеспечить безоперационный лифтинг и долговременную коррекцию морщин – от 14 месяцев и дольше. Входящие в его состав микросферы гидроксиапатита кальция представляют собой минерал, по характеристикам сходный с составом зубов и костей человека. Поэтому Радиесс отличается от других филлеров стопроцентной биологической совместимостью и не вызывает отторжения и аллергических реакций. Носителем гидроксиапатита кальция является специальный биодеградируемый гель, способный полностью рассасываться и выводиться из организма уже через несколько месяцев, что позволяет освободить место для образования новой ткани. Микросферы с течением времени также разрушаются. Длительный эффект препарата обеспечивается за счет нахождения имплантата под кожей, а также благодаря возможности развития собственной ткани пациента. Другие филлеры создаются на основе гиалуроновой кислоты.

Фолдинг белка (укладка белка, от англ. *fold*ing) - в биохимии и молекулярной биологии фолдингом белка называют процесс спонтанного сворачивания полипептидной цепи в уникальную нативную пространственную структуру (так называемая третичная структура). В процессе биосинтеза полипептидной цепи при взаимодействии аминокислот друг с другом и клеточным окружением формируется определённая трёхмерная структура белка – его конформация, которая весьма важна для нормальной работы белков. В результате формирования конформации на внешней поверхности белковой глобулы образуются полости активных центров, а также места контактов субъединиц мультимерных белков друг с другом и с биологическими мембранами. Для стабилизации третичной структуры многие белки в клетке подвергаются посттрансляционной модификации. Весьма часто образуются дисульфидные мостики между пространственно близкими

участками полипептидной цепи. Ошибки фолдинга белка обычно приводят к его инактивации и образованию неактивного белка с отличающимися свойствами. Считается, что некоторые болезни происходят от накопления в клетках неправильно свёрнутых белков. В фолдинге участвуют белки-шапероны. И хотя большинство только что синтезированных белков могут сворачиваться и при отсутствии шаперонов, в части случаев обязательно требуется их присутствие. Механизм сворачивания белков до конца не изучен. Экспериментальное определение трёхмерной структуры белка является очень сложной и дорогостоящей процедурой. Однако поскольку аминокислотная последовательность белка обычно известна, учёные пытаются использовать различные биофизические методы, чтобы предсказать пространственную структуру белка на основе его аминокислотной последовательности.

Хемокины (англ. chemokines) - семейство небольших цитокинов, секретируемых клетками позвоночных. Хемокины объединяет их небольшой размер (от 8 до 10 кДа) и наличие 4 консервативных цистеинов, являющихся ключевыми аминокислотами, определяющими трёхмерную структуру белка. Хемокины способны вызывать хемотаксис чувствительных к ним клеток, отсюда их название **хемотаксические цитокины** (сокращенно **хемокины**). Одни из них (например, ИЛ-8) являются провоспалительными цитокинами и стимулируют миграцию иммунных клеток к месту инфицирования. Другая группа участвует в поддержании гомеостаза, контролируя миграцию клеток в процессе жизнедеятельности и развития нормальных тканей организма. Рецепторы хемокинов являются трансмембранными белками, относящихся к обширной группе рецепторов, сопряженных с G белком. Хемокины были впервые идентифицированы в 1977 году. Первым был получен СХС-хемокин 4. В настоящее время обнаружено около 50 хемокинов, относящихся к 4 подсемействам, идентифицированы 20 хемокиновых рецепторов.

Хиломикроны (лат. *hilum* – мелочь + *micron* единица измерения длины, равная 0,001 мм) - класс липопротеинов, образующихся в тонком кишечнике в процессе всасывания экзогенных липидов. Это самые большие из липопротеинов, достигающие размера от 75 нм до 1,2 микрометра в диаметре. Хиломикроны синтезируются клетками кишечника и секретируются в лимфатические капилляры («млечные» сосуды), после чего попадают в кровь. Благодаря большому размеру хиломикроны вызывают сильное светорассеивание, поэтому плазма крови после приёма пищи всегда выглядит опалесцирующей или даже мутной в зависимости от уровня потребленных с пищей жиров.

Холестерол (др.-греч. $\chiολή$ - желчь и $\sigmaτερεός$ - твёрдый) - органическое соединение, природный жирный (липофильный) спирт, содержащийся в клеточных мембранах большинства живых организмов. Нерастворим в воде, растворим в жирах и органических растворителях. Около 80 % холестерина вырабатывается самим организмом (печенью, кишечником, почками, надпочечниками, половыми железами), остальные 20 % поступают с пищей. 80 % холестерина в организме свободные, а 20 % - связанные. Холестерин обеспечивает стабильность клеточных мембран в широком интервале температур. Он необходим для образования витамина D, выработки надпочечниками различных стероидных гормонов, (кортизол, альдостерон и др.), женских половых гормонов эстрогенов и прогестерона, мужских половых гормонов (тестостерона), желчных кислот. Играет важную роль в деятельности нервной и иммунной системы. При нарушении метаболизма холестерина возникает атеросклероз.

Целлюлит (флегмона кожи и слизистых оболочек) острое разлитое (флегмонозное, от греческого $phlegmone$ - жар, воспаление) гнойное воспаление дермы, гиподермы, межмышечной белой жировой ткани, подкожной мышцы, а также слизистых оболочек и некоторых других органов. Характеризуется диффузным пропитыванием тканей гнойным экссудатом и расслаиванием ее с тенденцией к быстрому и безграничному распространению по межклеточным пространствам.

«Целлюлит» (липодистрофия, липосклероз) - структурные изменения в гиподерме кожи бедер, ягодиц, иногда рук, живота и плеч, характеризующиеся нарушением микроциркуляции и лимфатического оттока, развитием липодистрофии и липосклероза. При этом кожа становится неровной, на ней появляются бугорки и впадины, благодаря чему возникает эффект «апельсиновой корки». С точки зрения медицинской терминологии целлюлит - это не воспаление, а липодистрофия или липосклероз.

Цитохромы (гемопротеины) - это небольшие глобулярные белки-ферменты. В качестве простетической группы они содержат ковалентно связанный гем. В клетках эукариот они локализованы в митохондриальных мембранах. В подавляющем большинстве цитохромы являются анаэробными дегидрогеназами, катализирующими окислительно-восстановительные реакции. Цитохромы присутствуют во всех клетках организмов. Известно около 30 видов цитохромов. В зависимости от спектров поглощения, цитохромы делят на группы a, b, c.

Эйкозаноиды - окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот, в частности, эйкозотриеновой, арахидоновой, тимнодоновой. Пищевыми источниками полиненасыщенных жирных кислот являются растительные масла, рыбий жир и препараты омега-3-жирных кислот. Эйкозаноиды не могут депонироваться и разрушаются в течение нескольких секунд, поэтому клетка должна синтезировать их постоянно из поступающих в нее соответствующих жирных кислот. Выделяют три основные группы эйкозаноидов: **простагландины; лейкотриены; тромбоксаны (см. соответствующие статьи).**

Экзон (от английского ex(pressi)on - выражение, выразительность) - участок гена (ДНК) эукариот, несущий генетическую информацию, кодирующую синтез продукта гена (белка). Соответствующие экзону участки ДНК, в отличие от интронов, полностью представлены в молекуле информационной РНК, кодирующей первичную структуру белка. Являются первичными генетическими единицами, перекомбинация которых приводит к возникновению в ходе эволюции новых генов и соответственно новых белков. Экзоны чередуются в структуре гена с другими фрагментами - интронами. При альтернативном сплайсинге некоторые экзоны удаляются из зрелой РНК. Зрелая РНК может образоваться в результате: удаления интронов из незрелой мРНК в процессе цис-сплайсинга; объединения и лигирования двух или более незрелых мРНК в процессе транс-сплайсинга. Зрелая РНК может кодировать полипептид (мРНК) или выполнять некодирующие функции (входить в состав рибосомы, рРНК или участвовать в трансляции в случае тРНК). В зависимости от контекста, экзон может соответствовать последовательности нуклеотидов и ДНК, и транскрипта РНК.

Эндоканнабиноидная система (ЭКБС) – система, включающая эндоканнабиноиды (**см. следующую статью**), их рецепторы, а также метаболические пути синтеза и деградации. Большое внимание к **этой** системе привлечено как к системе, принимающей главное участие в **патогенезе** ожирения. Выявлена тесная взаимосвязь рецепторов ЭКБС с адипоцитокинами висцеральной жировой ткани. Доказана ее регулирующая **роль** в формировании аппетита и пищевого поведения.

Эндоканнабиноиды - эндогенные нейромедиаторы, связывающиеся с каннабиноидными рецепторами (**см. также статью Каннабиноиды**). Являются **эйкозаноидами**, производными **арахидоновой кислоты**. Наиболее важными из них являются анандамид (этаноламид арахидоновой кислоты) и 2-арахидоноилглицерол (2-AG). Эндоканнабиноиды играют важную роль в организме живых существ: они служат в качестве сигнальных молекул (липидных сигнализаторов)

между нейронами. Эти молекулы высвобождаются из одной клетки и активируют рецептор каннабиноидов, присутствующий на соседних клетках. От обычных нейротрансмиттеров эндоканнабиноиды отличаются тем, что осуществляют не антероградную, а **ретроградную сигнализацию**.

Эндорфины (греч. *ενδο* – **внутри** + греч. *Μορφεύς* – тот, кто формирует сны) – группа полипептидных химических соединений, по структуре сходных с опиатами (морфиноподобными соединениями). Вырабатываются в нейронах головного мозга, а также в некоторых периферических органах, например, в коже. Способны уменьшать боль и влиять на эмоциональное состояние. Эндорфины образуются из вырабатываемого гипофизом гигантской молекулы **проопиомеланокортина**. Они контролируют парааденогипофизарно деятельность эндокринных желез в организме человека. Эндорфины приводят человека в состояние эйфории, поэтому их иногда называют «природными наркотиками», «гормонами счастья» или «гормонами радости». Любовь, творчество, слава, власть – любое переживание, связанное с этими и многими другими категориями человеческого существования, повышает уровень эндорфинов в крови.

Энхансер (англ. *enhancer* – **усилитель, увеличитель**) – небольшой участок ДНК, способный связываться с факторами транскрипции, при этом увеличивая уровень транскрипции гена или группы генов. Энхансер не обязательно находится в непосредственной близости от генов, на которые он действует, и даже не обязательно располагается с ними на одной хромосоме. В эукариотических клетках структура хроматинового комплекса функционально схожа с суперскрученной ДНК прокариот, поэтому, хотя по последовательности нуклеотидов энхансер находится и далеко от генов, на которые он действует, геометрически он лежит рядом с промотором и генами. Энхансеру также нет необходимости располагаться вблизи от сайта инициации транскрипции для того, чтобы влиять на ее уровень. Не оказывая непосредственное влияние на промотор, энхансеры действуют опосредованно через белки-активаторы. Взаимодействуя с медиатором, они активируют полимеразу II и общие факторы транскрипции, что ведет к транскрипции генов. Энхансеры могут также находиться внутри интронов.

Эпидермальные пролиферативные единицы – (ЭПЕ) – структурно-функциональные единицы эпидермиса. Они имеют форму вертикальной колонки. В состав этой колонки входят 6-12 полностью ороговевших клеток (роговых чешуек), две зернистые, одна шиповатая и 8-12 базальных клеток.

Эпидермальный липидный барьер - собирательное название, подчеркивающее одну из основных функций эпидермиса – быть преградой на пути проникновения бактерий, вирусов и других экзогенных веществ в организм и из него. Эпидермис - это не пассивный механический барьер. Прочность этого барьера определяет взаимодействие клеток эпидермиса и их состояние, прежде всего, структурное и количественное состояние липидов рогового слоя эпидермиса. Поэтому в медицине и косметологии часто используется понятие «липидный барьер кожи». Важным компонентом эпидермального барьера, который формируется в роговом слое, являются липиды. В эпидермальных клетках гранулярного слоя накапливаются тельца Одланда (гранулярные тельца), которые отпочковываются от аппарата Гольджи. Внутри этих телец находятся липиды и ферменты, из которых впоследствии формируется межклеточный липидный матрикс рогового слоя. В состав липидного барьера входят длинноцепочечные омегагидроксицерамиды (до 30 атомов водорода в молекуле). Сфингозин - это полярная часть (т.е. растворимая в воде), жирнокислотная часть - цепи C30-C40 (насыщенные кислые кислоты), присоединенные к омегагидроксициклотам. Это церамид I - основная часть межклеточного пространства. Церамид I отвечает за сшивку корнеоцитов с липидами матрикса, его дефицит является одной из причин дерматозов. 6-гидроксицерамид (полярная часть), а жирно кислая часть - цепи C30-C40 (насыщенные кислые кислоты), присоединенные к омегагидроксициклотам. Это церамид IV. В состав липидного барьера входят длинноцепочечные омегагидроксицерамиды (до 30 атомов водорода в молекуле), фитосфингозин (полярная часть), а жирнокислотная часть - цепи C30-C40 (насыщенные кислые кислоты), присоединенные к омегагидроксициклотам. Это церамид IX.

Другие церамиды. В их состав обязательно входят сфингозирированная часть, свободные длинноцепочечные жирные кислоты, которые могут быть как насыщенными, так и ненасыщенными, а также холестерол и его эфиры. Основу липидного матрикса составляют: церамиды 50%; холестерол и его эфир 30-35%; свободные жирные кислоты до 15%. В мембране клетки нет церамидов, там есть только фосфолипиды, которые под действием ферментов и превращаются в церамиды. Обычных фосфолипидов, служащих основой липидного бисла в роговом слое нет. Церамиды в виде предшественников (фосфолипидов) синтезируются в специализированных органеллах - в тельцах Одланда зернистого слоя. Анализ липидов показал, что в них содержатся в основном

фосфолипиды и сфинголипиды (сфингозин с жирными кислотами). Церамиды - это подкласс сфинголипидов.

Фосфолипиды в межклеточном матриксе рогового слоя отсутствуют, так как они проницаемы для молекул воды. Ламиллярные тельца содержат протеолитические ферменты для разрушения корнеодесмосом, а также ингибиторы протеаз. Ингибитор перестает работать, если pH среды оптимальна для работы фермента. Постепенно мембранные фосфолипиды заменяются на длинные молекулы омега-гидроксидесмосом, один конец этих десмосом, содержащий гидроксильную группу, образует эфирную связь с белками рогового конвекта, а другой конец этих десмосом взаимодействует с межклеточным липидным матриксом, выполняя роль штырька. Оксидицесмосомы сшивают соседние липидные пласты друг с другом. Образуется цельный липидный многослойный пласт, не распадающийся на отдельные составляющие. Замена линолевой кислоты в этих оксидицесмосах на любую другую жирную кислоту, чаще всего олеиновую, приводит к тому, что построение протяженных непрерывных липидных пластов становится невозможным и нарушается нормальная дифференцировка кератиноцитов. Роговой слой утоньшается, начинает быстро слущиваться, в нём появляются участки, полностью лишённые липидов, в которых заметно ослабляется сцепление корнеоцитов друг с другом и повышается проницаемость для воды трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Недостаток в организме жирных кислот (линолевой и линоленовой) клинически проявляется сухостью, жжением, зудом, покраснением. Кроме десмосом С30 в роговом слое имеются другие разновидности десмосом. Например, десмосомы, содержащие короткие насыщенные жирные кислоты, формируют жесткие водонепроницаемые участки липидного барьера.

Церамиды с более длинными насыщенными жирными цепями образуют более гибкие текучие участки, которые допускают ограниченную диффузию водорастворимых веществ.

Эстрогены (греч. *οἶστρος* - живость и яркость + греч. *γενος* - род) - общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном фолликулярным аппаратом яичников у женщин. В небольших количествах эстрогены производятся также яичками у мужчин и корой надпочечников у обоих полов. У человека выделяют три типа эстрогенов: эстрадиол, эстриол и эстрон. Они образуются в организме путем ароматазной ферментативной реакции из андрогенов. Эстрадиол и эстриол образуются из тестостерона, а эстрон - из андростендиона под воздействием фермента ароматазы. Эстрон по эффективности имеет более слабый эффект, чем эстрадиол, и после менопаузы его уровень преобладает над эстрадиолом.

PPAR – см. статью Пероксисомальные активаторы.

Список литературы

1. Алимова, Е.К. Липиды и жирные кислоты в норме и при ряде патологических состояний / Е.К. Алимова, А.Т. Аствацатурьян, Л.В. Жаров. – М.: Медицина, 1975. – 280 с.
2. Апоптоз адипоцитов и механизмы лептин-зависимой регуляции ожирения и избыточной массы тела (состояние, проблемы и перспективы) / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2004/n04_3_5.htm.
3. Афанасьев, Ю.И. Бурая жировая ткань / Ю.И. Афанасьев, Е.Д. Колодезникова. – Иркутск: Изд-во Иркутск. Университета. – 1995. – 184 с.
4. Бабак, О.Я. Модулирующая роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А.
5. Бабак, О.Я. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Украинский терапевтический журнал. — 2005. — № 2. — С. 89-96.
6. Вербовой, А.Ф. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом II типа / А.Ф. Вербовой, Е.С. Соломонова, А.В. Пашенцева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. — 2012. - № 3 — С. 52-59.
7. Ковалева, О.Н. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ашеулова [и др.] // Внутренняя медицина. - 3(15)-2009.
8. Кравченко // Украинский терапевтический журнал. – 2011. - № 2. – С. 84-90.
9. Кузнецов, В.Л. Гистофизиология эпидермиса / В.Л. Кузнецов, В.Л. Горячкина, М. Ю Иванова [и др.]. - // Морфология. – 2012. – Т. 142, № 5. – С. 76-85.
10. Берштейн, Л.М. Эндокринная функция жировой ткани, или как Вас теперь называть, мистер Ж? / Л.М. Берштейн // Природа. – 2005. - № 3. – С. 9-14.
11. Быков, В.Л. Цитология и общая гистология / В.Л. Быков. – 1998. – 540 с.
12. Гацко, Г.Г. Жировая ткань при старении / Г.Г. Гацко, А.С. Жукова, Л.Д. Чайка. – Мн.: Наука и техника, 1985. – 184 с.
13. Герке, П.Я. Частная эмбриология человека / П.Я. Герке. – Рига: Изд-во АН Латвийской ССР, 1957. – 248 с.
14. Калантаевская, К.А. Морфология и физиология кожи человека / К.А. Калантаевская. – Киев: Здоровья, 1972. – 268 с.

15. Клушенков, Е.П. Топография и васкуляризация бурой жировой ткани белой беспородной крысы / Е.П. Клушенков, О.Д. Мяделец // Тезисы докладов X белорусского общества физиологов. – Мн.: Бизнесофсет, 2001. – 72-73.
16. Косыгина, А.В. Адипоцитокнины в научной и клинической практике / А.В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Вып. № 1. – С. 32-39.
17. Лейтес, С.М. Физиология и патология жировой ткани / С.М. Лейтес. – М.: Медгиз, 1954. – 115 с.
18. Медведев, Л.Н. Бурая жировая ткань: молекулярные основы регулируемого термогенеза / Л.Н. Медведев, Е.И. Елсукова. - Красноярск: Амальгама, 2002. – 519 с.
19. Медведев Л.Н., Елсукова Е.И. Бурая жировая ткань человека // Успехи физиологических наук. 2002. - 33, № 2. - С. 17-29.
20. Медведев Л.Н., Елсукова Е.И. Влияние естественного перекорма молодняка на бурую жировую ткань // Онтогенез. 1999. - Т. 30, №1. -С.61-63.
21. Мурашкин Т.В. Люминесцентная морфология межлопаточной бурой жировой ткани // Эксперим. и приклад, морфол.: Межвуз. сб. науч. тр. Чебоксары, 1988.- С.80-84.
22. Мурашкин Т.В. Связывание и инактивация моноаминов как свойство межлопаточной бурой жировой ткани: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990.- 19 с.
23. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич. – М.: Медицинская литература, 2006. – 739 с.
24. Мяделец, О.Д. Морфология бурой жировой ткани у лабораторных крыс /О.Д. Мяделец, Е.П. Клушенков // Функциональная нейроморфология. Фундаментальные и прикладные исследования. – Мн.: БИЗНЕСОФСЕТ, 2001. – С. 334-337.
25. Соболевская, И.С. Морфология липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека в зависимости от топографии / И.С. Соболевская, В.Н. Грушин, О.Д. Мяделец, Т.Н. Кичигина // Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. – 2011. – Т. 10, №1. – С. 41-47.
26. Соболевская, И.С. Сезонная динамика липидсодержащих и липидсинтезирующих структур в различных топографических областях кожи человека / И.С.Соболевская // Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. – 2011. – Т. 10, №3. – С. 26–33.
27. Соболевская И.С. Некоторые морфометрические показатели липиднакапливающих и липидсинтезирующих структур кожи человека / И.С. Соболевская // Вестник Витебского

- Государственного Медицинского Университета. – 2012. – Т. 11, №2. – С. 41-51.
28. Соколов, В.Е. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих / В.Е. Соколов, Л.Н. Скурат, Л.В. Степанова [и др.]. – М.: Наука, 1988. – 280 с.
 29. Солнцева, А.В. Эндокринные функции жировой ткани / А.В. Солнцева // Медицинские новости. – 2009. - № 3. – С. 7-9.
 30. Станек, И. Эмбриология человека / И. Станек. – Братислава: ВЕДА, 1977. – 434 с.
 31. Строев, Ю. И. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез / М. В. Цой, Л. П. Чурилов, А. Н. Шишкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2007 - Сер. 11 Вып. 4. – С. 3-14.
 32. Татарчук, Т.Ф. Жировая ткань и репродуктивная система женщины / Т.В. Татарчук, Н.В. Косей, И.Ю. Ганжий // Здоровья України. – 2008. - № 24/1. – С. 14-16.
 33. Терешина, Е. В. Возрастная дисфункция жировой ткани / Е. В. Терешина // Геронтология и гериатрия. – 2005. – № 5. – С. 98–101.
 34. Трактуев, Д.О. Стромальные клетки жировой ткани – пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом / Д.О. Трактуев, Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук [и др.] Стромальные клетки жировой ткани – пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом // Цитология. – 2006. – Т. 48, № 2. – С. 83 – 94.
 35. Фалин, Л.И. Эмбриология человека: Атлас / Фалин Л.И. – М.: Медицина, 1976. – 543 с.
 36. Чубриева, С. Ю. Н. В. Глухов, А. М. Зайчик Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / Чубриева, С. Ю. Н. В. Глухов, А. М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. - Сер. 11. Вып. 1. – С. 32-43.
 37. Cannon, B. J. Developmental biology: Neither fat nor flesh / B. Cannon, J. Nedergaard // Nature. 2008. - № 454 (7207). P. 947–948.
 38. Cinti, S. The adipose organ. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids / S. Cinti. // Elsevier Science. – 2005. № 73 (952–3278). P. 9–15.
 39. Erickson, H.P. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? / H.P. Erickson // Adipocyte. - 2013. - № 2 (4). – P. 289–293.
 40. Kershaw, E.E. Flier JS . Adipose tissue as an endocrine organ / E.E. Kershaw, J.S., J. Flier // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V. 89, N. 6. - P. 2548–56.

41. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Ожирение>
42. <https://www.google.by/search?q=Жировая+ткань>
43. <http://sportswiki.ru/%D0%98%D1%80%D0%B8%D1%81%D0%B8%D0%BD>
44. [Ru.wikipedia.org/wiki/Бурая жировая ткань.](http://Ru.wikipedia.org/wiki/Бурая_жировая_ткань)
45. <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/01/12/irisin/>
46. [https://sites.google.com/site/sportmedicina/profilaktica/Buraa-zirovaa-tkan.](https://sites.google.com/site/sportmedicina/profilaktica/Buraa-zirovaa-tkan)
- 47.21. <http://www.membrana.ru/particle/13655>
- 48.22. <http://profilib.com/chtenie/146375/dmitriy-ivanov-narusheniya-teplovogo-balansa-u-novorozhdennykh-detey-6.php>
49. <http://www.epochtimes.ru/content/view/83607/7/>
50. <http://kakmed.com/8095/transplantaciya-zhira-novoe-reshenie-problemy-tuchnosti-i-sakharnogo-diabeta/>
51. <http://medicalplanet.su/dermatology/14.html> MedicalPlanet
52. http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1455
53. <http://myfamilydoctor.ru/klassifikaciya-ozhireniya/>
54. www.AzbukaDiet.ru
55. http://www.serdechno.ru/vysokogornaya_kardioangiologiya/krovosnabzhenie_zhira/

ОГЛАВЛЕНИЕ

№ п/п	Содержание	Стр.
1	Введение. Представления о системе липидсинтезирующих и липидсодержащих структур кожного покрова. Взаимодействия в этой системе и ее значение для организма	3
2.	Список сокращений	9
3.	Глава 1. Общий план строения и функции системы кожного покрова.	11
4.	Глава 2. Эпидермис. Тонкие механизмы кератинизации эпидермиса. а) развитие эпидермиса в) общий план строения эпидермиса г) цитофизиология кератиноцитов д) тонкие механизмы кератинизации эпидермиса	22 22 22 28 40
5.	Глава 3. Образование и строение эпидермального липидного барьера а) эпидермальные пролиферативные единицы (ЭПЕ) б) барьер проницаемости эпидермиса в) модели строения липидного барьера г) процессы самовосстановления липидного барьера д) экспериментальное нарушение барьера и дифференцировки эпидермиса	52 52 53 78 80 83
6.	Глава 4. Развитие, строение и функции сальных желез. Регуляция функций сальных желез а) функции сальных желез б) регуляция функций сальных желез в) развитие сальных желез г) строение сальных желез д) цитофизиология себоцитов е) липидный состав секрета сальных желез	86 86 87 89 91 95 98
7.	Глава 5. Патологические изменения поверхностных липидов кожи. Патологические изменения сальных желез а) патологические изменения поверхностных липидов эпидермиса б) патологические изменения сальных желез	105 105 110
8.	Глава 6. Белая жировая ткань (БелЖТ) кожного	116

	покрова. Функциональная морфология белой жировой ткани гиподермы. Ожирение	
	а) распределение	116
	б) источники развития БелЖТ. Развитие БелЖТ в эмбриональном и постэмбриональном периоде онтогенеза и ход развития	119
	в) функции	123
	г) общий план строения БелЖТ	143
	д) функциональная морфология белого адипоцита	145
	е) липогенез и липолиз	148
	ж) регуляция дифференцировки и функций белых адипоцитов	153
	з) участие БелЖТ в патологических процессах	157
	и) заболевания белой жировой ткани:	159
	к) ожирение: типы, лечение	159
	л) воспалительные процессы БелЖТ	175
	м) дистрофические и атрофические процессы	183
	н) опухоли	185
	о) морфофункциональная характеристика БелЖТ при голодании	188
	п) Регенераторные свойства БелЖТ	190
9.	Глава 7. Бурая жировая ткань (БурЖТ).	195
	а) распределение БурЖТ у животных и человека	195
	б) развитие бурой жировой ткани	200
	в) функции БурЖТ.	205
	в) строение БурЖТ. Функциональная морфология бурых адипоцитов	205
	д) роль БурЖТ в зимней спячке и ее перестройки при этом	211
	е) регуляция функций бурой жировой ткани	214
	Патология БурЖТ	
	а) патология БурЖТ	215
	б) регенераторные свойства БурЖТ	215
	в) трансплантация бурой жировой ткани	217
10.	Глава 8. Различия белой и бурой жировой ткани	218
11.	Глава 9. Взаимодействия белой и бурой жировой ткани	223
12.	Глава 10. Взаимодействия белой, бурой жировых тканей и скелетной мышечной ткани	227
13.	Заключение	232
14.	Словарь терминов	236
15.	Список литературы	285

311032

Библиотека ВГМУ



Учебное издание

Мяделец Олег Данилович
Соболевская Ирина Сергеевна
Мяделец Валерия Олеговна

Гистофизиология жиросодержащих структур кожи
Учебное пособие

Редактор Мяделец О.Д.
Технический редактор Борисов И.А.
Художник Азаренок М.В.
Компьютерная верстка Рыбикова Н.В.

Подписано в печать 15.10.2015. Формат 60х84/16. Бумага
типографская № 2. Ризография. Усл. печ. л. 16,97.
Уч.-изд. л. 18,25. Тираж 30 экз. Заказ № 925

Издатель и полиграфическое исполнение
УО “Витебский государственный медицинский университет”
Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.
210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск